

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu zawiera 30 mg emicizumabu*.

Każda fiolka zawierająca 0,4 ml zawiera 12 mg emicizumabu w stężeniu 30 mg/ml.

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

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu zawiera 150 mg emicizumabu*.

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

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

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

Każda fiolka zawierająca 2 ml zawiera 300 mg emicizumabu w stężeniu 150 mg/ml.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):

- z inhibitorami czynnika VIII
- bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje:
 - ciężka postać choroby (FVIII < 1%)
 - umiarkowana postać choroby (FVIII $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$) z ciężkim fenotypem krwotocznym.

Produkt leczniczy Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Stosowanie (także w rutynowej profilaktyce) leków omijających (np. koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny, ang. *activated prothrombin complex concentrate* [aPCC] i rekombinowanego aktywowanego ludzkiego czynnika VII, ang. *activated recombinant human FVII* [rFVIIa]) należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

Całkowitą objętość produktu leczniczego Hemlibra, jaką należy wstrzyknąć podskórną oblicza się w następujący sposób:

$\text{Całkowita ilość (mg) emicizumabu, jaką należy podać} \div \text{stężenie leku w fiolce (mg/ml)} = \text{całkowita objętość produktu leczniczego Hemlibra (ml), jaką należy wstrzyknąć.}$

Podczas przygotowywania całkowitej objętości do podania nie należy łączyć roztworów produktu leczniczego Hemlibra o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w tej samej strzykawce.

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

Przykłady:

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

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

- Przykład dawki podtrzymującej (od 5. tygodnia i dalej): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg mc.} = 24 \text{ mg}$ emicizumabu potrzebnego do podania dawki podtrzymującej.
- Aby obliczyć objętość leku do podania należy podzielić obliczoną dawkę 24 mg przez 30 mg/ml: $24 \text{ mg emicizumabu} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ produktu leczniczego Hemlibra w postaci koncentratu o stężeniu 30 mg/ml, jaką należy wstrzyknąć raz na tydzień.
- Należy dobrać odpowiednią dawkę i objętość z dostępnych fiolek o różnej mocy.

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

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

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

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

Czas trwania leczenia

Produkt leczniczy Hemlibra jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.

Dostosowanie dawki podczas leczenia

Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Hemlibra.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

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

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Postępowanie w okresie okołoperacyjnym

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

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

Jeśli w okresie okołoperacyjnym wymagane jest podanie FVIII, należy zapoznać się z informacjami podanymi w punkcie 4.5.

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

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

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

Sposób podawania

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

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

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

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

Podczas leczenia produktem leczniczym Hemlibra najlepiej, by inne produkty lecznicze podawane podskórnie były wstrzykiwane w inne miejsca na ciele.

Podawanie przez pacjenta i (lub) opiekuna

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Mikroangiopatia zakrzepowa związana ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra i aPCC

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

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

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

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra i aPCC

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

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

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

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

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

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

W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków TMA lub zdarzeń zakrzepowych u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra, u których stosowano jedynie rFVIIa.

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

Immunogenność

Podczas badań klinicznych rzadko stwierdzano powstawanie neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, co prowadzi do utraty skuteczności (patrz punkty 4.8 i 5.1). Pacjenci z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebiegających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia.

Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia

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

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

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

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

Podsumowując, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Hemlibra wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania tego leku, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów FVIII. Należy zachować ostrożność, jeśli stosowane są laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji, ponieważ błędna interpretacja ich wyników może prowadzić do nieskutecznego leczenia pacjentów z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień.

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

Tabela 1 Wyniki badań krzepnięcia podlegające i niepodlegające wpływowi emicizumabu

Badania, których wynik podlega wpływowi emicizumabu	Badania, których wynik nie podlega wpływowi emicizumabu
- Czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT) - Test Bethesda (krzepnięciowy) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII - Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o aPTT metodą jednostopniową - Oporność na aktywowane białko C w oparciu o aPTT (APC-R) - Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)	- Test Bethesda (metodą chromogenną, z białkami bydłęcymi) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII - Czas trombinowy (TT) - Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o czas protrombinowy (PT) metodą jednostopniową - Oznaczanie pojedynczego czynnika innego niż FVIII metodą chromogenną¹ - Badania immunologiczne (np. ELISA, metody turbidymetryczne) - Badania genetyczne czynników krzepnięcia (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin 20210)

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

Dzieci i młodzież

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

Materiały edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać, stosować lub nadzorować podawanie produktu leczniczego Hemlibra muszą zapewnić, że otrzymali i zapoznali się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy. Fachowy personel medyczny musi wyjaśnić i omówić z pacjentem oraz jego opiekunami korzyści i zagrożenia wiążące się z leczeniem produktem leczniczym Hemlibra, jak również upewnić się, że przekazano Kartę dla Pacjenta oraz przewodnik dla pacjenta/opiekuna. Pacjenta lub opiekuna należy poinformować o konieczności posiadania przy sobie przez cały czas Karty dla Pacjenta i okazywania jej wszystkim członkom fachowego personelu medycznego konsultujących pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich lub dobrze kontrolowanych badań interakcji z emicizumabem.

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hemlibra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hemlibra został określony na podstawie danych z badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry (patrz niżej i punkt 4.4).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych przynajmniej

jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i ból głowy (14,0%).

Łącznie w badaniach klinicznych trzech pacjentów (0,7%), otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra wycofało się z leczenia z powodu działań niepożądanych, którymi były TMA, martwica skóry z współistniejącym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych oraz ból głowy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zestawienie niżej wymienionych działań niepożądanych opiera się na danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu oraz zbiorczych danych z pięciu badań klinicznych III fazy (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i BO39182 – HAVEN 4], badanie z udziałem osób ze wszystkich grup wiekowych [BO41423 – HAVEN 6] i badanie pediatryczne [BH29992 – HAVEN 2]), w których łącznie 444 pacjentów z hemofilią A otrzymało przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego Hemlibra w ramach rutynowej profilaktyki (patrz punkt 5.1). Trzystu siedmiu (69,1%) uczestników badań klinicznych było osobami dorosłymi (w tej grupie były dwie kobiety), 61 (13,7%) nastolatkami (≥ 12 do < 18 lat), 71 (16,0 %) dziećmi (≥ 2 do < 12 lat) oraz pięcioro (1,1 %) niemowlętami i małymi dziećmi (1 miesiąc do < 2 lat). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie we wszystkich badaniach wyniosła 32 tygodnie (zakres: 0,1 do 94,3 tygodnia).

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

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych badań klinicznych HAVEN oraz obserwacji po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Hemlibra

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (preferowana terminologia, MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mikroangiopatia zakrzepowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica zatoki jamistej ^a	Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Martwica skóry	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często
	Pokrzywka	Często
	Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśni	Często

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (preferowana terminologia, MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Gorączka	Często
	Zmniejszenie odpowiedzi na zastosowane leczenie ^b	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
^a Zaburzenia naczyń są drugorzędym SOC w przypadku zakrzepicy zatoki jamistej. ^b Utrata skuteczności (zmniejszenie odpowiedzi na zastosowane leczenie) objawiająca się zwiększeniem częstości występowania krwawień przebiegających przy zmniejszającym się stężeniu emicizumabu w przypadku wystąpienia przeciwciał neutralizujących przeciwko emicizumabowi (patrz Opis wybranych działań niepożądanych oraz punkty 4.4 i 5.1).		

Opis wybranych działań niepożądanych

Mikroangiopatia zakrzepowa

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, w trakcie leczenia emicizumabem zdarzenia TMA były zgłaszane u mniej niż 1% pacjentów (3/444) oraz u 9,7% pacjentów (3/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC. Wszystkie 3 zdarzenia TMA wystąpiły, gdy podczas leczenia pacjentom podano przeciętnie skumulowaną ilość > 100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej (patrz punkt 4.4). Pacjenci mieli małopłytkowość, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i ostre uszkodzenie nerek, bez dużego niedoboru aktywności ADAMTS13. Jeden pacjent wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra po ustąpieniu TMA, nie obserwowano nawrotu TMA.

Zdarzenia zakrzepowe

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, ciężkie zdarzenia zakrzepowe były zgłaszane u mniej niż 1% pacjentów (2/444) oraz u 6,5% pacjentów (2/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC w trakcie leczenia emicizumabem. Oba ciężkie zdarzenia zakrzepowe wystąpiły, gdy podczas leczenia pacjentom podano przeciętnie skumulowaną ilość aPCC > 100 j./kg mc./dobę przez 24 godziny lub więcej. Jeden pacjent wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra po ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. Nie obserwowano nawrotu zdarzenia zakrzepowego (patrz punkt 4.4).

Charakterystyka interakcji między emicizumabem a leczeniem aPCC w głównych badaniach klinicznych

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

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

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

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

^a Mikroangiopatia zakrzepowa

^b Zdarzenie zakrzepowe

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) były bardzo często zgłaszane (19,4%) zbiorczo w badaniach klinicznych III fazy. Wszystkie ISR obserwowane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra były zgłaszane jako nieciężkie i miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego, a 94,9% ustąpiła bez leczenia. Najczęściej zgłaszanymi objawami ISR był rumień w miejscu wstrzyknięcia (10,6%), ból w miejscu wstrzyknięcia (4,1%), świąd w miejscu wstrzyknięcia (2,9%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (2,7%).

Immunogenność

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy z produktem leczniczym Hemlibra, rozwój neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi powodujący zmniejszenie stężenia emicizumabu był niezbyt częsty (patrz punkt 5.1). U jednego pacjenta, u którego pojawiły się neutralizujące przeciwciała przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, po pięciu tygodniach leczenia wystąpiła utrata skuteczności (objawiająca się jako przebiegające krwawienie), a następnie przerwano leczenie produktem leczniczym Hemlibra (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Badana populacja dzieci i młodzieży obejmuje łącznie 137 pacjentów, z których 5 (3,6%) było niemowlętami i małymi dziećmi (w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 2 lat), 71 (51,8%) stanowiły dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat), a 61 (44,5%) stanowiła młodzież (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu leczniczego Hemlibra jest ograniczone.

Objawy

Przypadkowe przedawkowanie może skutkować nadmierną krzepliwością.

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Hemlibra w rutynowej profilaktyce u pacjentów z hemofilią A oceniano w pięciu badaniach klinicznych (w trzech badaniach z udziałem osób dorosłych i młodzieży u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami FVIII lub bez [HAVEN 1, HAVEN 3 i HAVEN 4] i w jednym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami FVIII [HAVEN 2]) i w jednym badaniu z udziałem osób ze wszystkich grup wiekowych u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A bez inhibitorów FVIII [HAVEN 6]).

Badania kliniczne z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży z hemofilią A z lub bez inhibitorów FVIII

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

Badanie HAVEN 3 było randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym III fazy z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku ≥ 12 lat i > 40 kg) z ciężką hemofilią

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

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

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

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

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

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

Badanie HAVEN 1 było randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym z udziałem 109 nastoletnich chłopców i dorosłych mężczyzn (w wieku ≥ 12 lat) cierpiących na hemofilię A z inhibitorami FVIII, u których wcześniej stosowano epizodyczne lub profilaktyczne leczenie lekami omijającymi (aPCC i rFVIIa). Podczas badania pacjenci otrzymywali co tydzień produkt leczniczy Hemlibra w ramach profilaktyki (grupy A, C i D) — w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień — lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa B). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy B mogli zmienić leczenie na profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra po ukończeniu przynajmniej 24 tygodni bez stosowania profilaktyki. Zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień było dozwolone po 24 tygodniach profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra w przypadku pacjentów, u których wystąpiły dwa lub więcej kwalifikowane krwawienia (tj. samoistne i zweryfikowane klinicznie istotne krwawienia występujące w stanie stacjonarnym). Do momentu przeprowadzenia pierwszej analizy u dwóch pacjentów zwiększono dawkę podtrzymującą do 3 mg/kg mc. raz na tydzień.

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędownym celem badania była ocena skuteczności profilaktyki stosowanym raz na cztery tygodnie produktem leczniczym Hemlibra w utrzymaniu odpowiedniej kontroli krwawień, w oparciu o liczbę leczonych krwawień. Innymi celami badania była ocena skuteczności klinicznej profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra w odniesieniu do wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów (patrz Tabela 8). Oceniano także preferencje pacjentów dotyczące leczenia przy pomocy ankiety preferencji.

Pacjenci (wszystkie grupy wiekowe) z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A bez inhibitorów FVIII (badanie BO41423 – HAVEN 6)

Badanie HAVEN 6 było wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem klinicznym III fazy z udziałem 71 pacjentów leczonych emicizumabem (wszystkie grupy wiekowe) z łagodną ($n = 20$ [28,2%]) lub umiarkowaną ($n = 51$ [71,8%]) postacią hemofilii A bez inhibitorów FVIII, u których wskazana była profilaktyka na podstawie oceny badacza. Większość pacjentów była płci męskiej (69 pacjentów [97,2%]) i były 2 kobiety (2,8%). W chwili przystąpienia do badania 34 pacjentów (47,9%) stosowało epizodyczne leczenie FVIII, a 37 pacjentów (52,1%) stosowało profilaktykę czynnikiem

FVIII. Pacjenci otrzymywali podskórną dawkę produktu leczniczego Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz w tygodniu przez pierwsze cztery tygodnie, a od 5. tygodnia pacjenci otrzymywali jeden z następujących schematów leczenia podtrzymującego w zależności od swoich preferencji: 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (n = 24 [33,8%]), 3 mg/kg mc. co dwa tygodnie (n = 39 [54,9%]) lub 6 mg/kg mc. co cztery tygodnie (n = 8 [11,3%]). Stopniowe zwiększanie dawki do 3 mg/kg mc. na tydzień było dozwolone po 24 tygodniach u tych pacjentów, którzy doświadczyli dwóch lub większej liczby krwawień (tj. spontanicznych i klinicznie istotnych krwawień występujących w stanie stacjonarnym). W chwili przeprowadzania analizy etapowej u żadnego pacjenta nie nastąpiło zwiększenie dawki podtrzymującej.

Pierwszorzędownym celem badania dotyczącym skuteczności była ocena skuteczności profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra na podstawie liczby krwawień wymagających leczenia czynnikami krzepnięcia w miarę upływu czasu (tj. częstość krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień, patrz Tabela 9). Inne cele badania obejmowały ocenę skuteczności profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra w oparciu o liczbę wszystkich krwawień, krwawień spontanicznych, krwawień w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów w miarę upływu czasu, a także ocenę zgłaszanej przez pacjenta jakości życia związanej ze stanem zdrowia przy użyciu kwestionariusza CATCH (ang. *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia*, wszechstronne narzędzie oceny wyzwań związanych z hemofilią) w miarę upływu czasu.

Wyniki dotyczące skuteczności

HAVEN 3

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

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

Punkt końcowy	Grupa C: Brak profilaktyki (N = 18)	Grupa A: Hemlibra 1,5 mg/kg mc. na tydzień (N = 36)	Grupa B: Hemlibra 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (N = 35)
Leczone krwawienia			
ABR (95% CI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% redukcja (RR), wartość p	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediana ABR (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)

Punkt końcowy	Grupa C: Brak profilaktyki (N = 18)	Grupa A: Hemlibra 1,5 mg/kg mc. na tydzień (N = 36)	Grupa B: Hemlibra 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (N = 35)
Wszystkie krwawienia			
ABR (95% CI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% redukcja (RR), wartość p	NA	95% (0,05), <0,0001	94% (0,06), <0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	0 (0,0;18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Leczone krwawienia spontaniczne			
ABR (95% CI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% redukcja (RR), wartość p	NA	94% (0,06), <0,0001	98% (0,02), <0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Leczone krwawienia do stawów			
ABR (95% CI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% redukcja (RR), wartość p	NA	96% (0,04), <0,0001	97% (0,03), <0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Leczone krwawienia do wybranych stawów			
ABR (95% CI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% redukcja (RR), wartość p	NA	95% (0,05), <0,0001	95% (0,05), <0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Współczynnik częstości i przedział ufności (CI) obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR), a wartość p pochodzi ze stratyfikowanego testu Walda, porównującego częstość krwawień pomiędzy określonymi grupami. Grupa C: obejmuje tylko okres bez profilaktyki. Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH. Leczone krwawienia = krwawienia leczone FVIII. Wszystkie krwawienia = krwawienia leczone i nieleczone FVIII. Obejmuje dane wyłącznie przed zwiększeniem dawki, u pacjentów, których dawka została zwiększona. Pacjenci otrzymujący emicizumab rozpoczęli od dawki nasycającej wynoszącej 3 mg/kg mc./tydzień podawanej przez 4 tygodnie. ABR= wskaźnik krwawień w skali roku; CI= przedział ufności; RR= współczynnik częstości; IQR= rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25. percentylem a 75. percentylem NA=Nie dotyczy			

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

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

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

HAVEN 1

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

Tabela 6 HAVEN 1: Wskaźnik krwawień w skali roku w grupie otrzymującej profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra w porównaniu z grupą bez profilaktyki u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z inhibitorami FVIII

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

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

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

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

HAVEN 4

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

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

	Hemlibra 6mg/kg mc. Q4W		
Punkty końcowe	^a ABR (95% CI)	^b Mediana ABR (IQR)	% Zero krwawień (95%CI)
N	41	41	41
Krwawienia leczone	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Wszystkie krwawienia	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Leczone krwawienia spontaniczne	0,6 (0,3;1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9;92,8)
Leczone krwawienia do stawów	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Leczone krwawienia do wybranych stawów	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0;0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR) ^b Obliczony ABR Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH. Leczone krwawienia: krwawienia leczone FVIII lub rFVIIa Wszystkie krwawienia: krwawienia leczone i nieleczone FVIII lub rFVIIa Pacjenci otrzymujący emicizumab zaczęli od dawki nasycającej 3 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie. ABR= wskaźnik krwawień w skali roku; CI= przedział ufności; IQR=rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25. a 75. percentylem; Q4W= profilaktyka raz na cztery tygodnie			

HAVEN 6 (analiza etapowa)

Pięćdziesięciu jeden pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii A w wieku od 2 do 56 lat zostało uwzględnionych w ocenie skuteczności przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 30,4 tygodnia (zakres: 17,4-61,7). W Tabeli 9 przedstawiono wyniki etapowej analizy skuteczności dotyczące profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra u pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii A (patrz punkt 4.1) w odniesieniu do wskaźnika leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych spontanicznych krwawień, leczonych krwawień w obrębie stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów.

Tabela 9 HAVEN 6: Wskaźnik krwawień w skali roku u pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii A bez inhibitorów FVIII otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra

	^cHemlibra 1,5 mg/kg mc. QW, 3 mg/kg mc. Q2W lub 6 mg/kg mc. Q4W		
Punkty końcowe	^aABR (95% CI)	^bMediana ABR (IQR)	% Zero krwawień (95%CI)
N	51	51	51
Krwawienia leczone	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Wszystkie krwawienia	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Leczone krwawienia spontaniczne	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Leczone krwawienia do stawów	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Leczone krwawienia do wybranych stawów	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR) ^b Obliczony ABR Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH. Leczone krwawienia: krwawienia leczone FVIII. Wszystkie krwawienia: krwawienia leczone i nieleczone FVIII. Pacjenci otrzymujący emicizumab zaczęli od dawki nasycającej 3 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie. ABR= wskaźnik krwawień w skali roku; CI= przedział ufności; IQR=rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25. a 75. percentylem; QW= profilaktyka raz na tydzień; Q2W= profilaktyka raz na dwa tygodnie; Q4W= profilaktyka raz na cztery tygodnie ^c 1,5 mg/kg mc. QW (n = 16); 3 mg/kg mc. Q2W (n = 30); 6 mg/kg mc. Q4W (n = 5)			

Ocena wyników związanych ze stanem zdrowia

W badaniach klinicznych HAVEN oceniano HRQoL i stan zdrowia przy użyciu miar oceny wyników klinicznych. W badaniach HAVEN 1 i 2 zastosowano odpowiednio kwestionariusz jakości życia swoisty dla hemofilii (Haem-A-QoL) przeznaczonym dla pacjentów dorosłych (≥ 18 lat) i jego wersję dla młodzieży (Haemo-QoL-SF, dla pacjentów w wieku od 8 do <18 lat), w których wynik dotyczący zdrowia fizycznego (tj. bolesnych obrzęków, obecności bólu stawów, bólu podczas poruszania, trudności z chodzeniem na duże odległości i potrzeba dłuższego czasu na przygotowanie się) oraz wynik całkowity (zestawienie wszystkich wyników) były zdefiniowanymi w protokole punktami końcowymi będącymi przedmiotem zainteresowania. W badaniu HAVEN 2 dodatkowo wykorzystano także kwestionariusz oceny jakości życia opiekunów (Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden), aby uzyskać ocenę HRQoL zgłaszaną przez opiekunów dzieci w wieku < 12 lat. W badaniu HAVEN 6 oceniano HRQoL u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży, a także opiekunów dzieci i młodzieży, posługując się kwestionariuszem CATCH. Badano takie obszary jak postrzeganie ryzyka i wpływ hemofilii na codzienne czynności, aktywność społeczną, aktywności rekreacyjne oraz pracę/szkolę, a także zaabsorbowanie chorobą i obciążenie leczeniem. Aby zmierzyć zmianę w stanie zdrowia badano wynik indeksu użyteczności (IUS) i wzrokową skalę analogową (VAS) z kwestionariusza EQ-5D-5l (EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire).

Wyniki leczenia dotyczące stanu zdrowia pacjenta w badaniu HAVEN 1

W tym badaniu wyjściowe wyniki całkowite (średnia = odpowiednio 41,14 i 44,58) oraz wyniki w skali zdrowia fizycznego (średnia = odpowiednio 52,41 i 57,19) były podobne w przypadku profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra i braku profilaktyki. W Tabeli 10 przedstawiono zestawienie porównawcze grupy otrzymującej profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra (grupa A) z grupą z brakiem profilaktyki (grupa B) w odniesieniu do całkowitego wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL oraz wyniku w skali zdrowia fizycznego po 24 tygodniach leczenia z korektą względem stanu wyjściowego. Grupa otrzymująca cotygodniową profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra wykazywała statystycznie znamienne i klinicznie znaczącą poprawę w porównaniu z grupą bez profilaktyki w odniesieniu do predefiniowanego punktu końcowego, czyli całkowitego wyniku Haem-A-QoL w skali zdrowia fizycznego w 25. tygodniu.

Tabela 10 HAVEN 1: Zmiana w wyniku dotyczącym zdrowia fizycznego i wyniku całkowitego w kwestionariuszu Haem-A-QoL po zastosowaniu profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z inhibitorami FVIII

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

Wyniki związane ze stanem zdrowia w badaniu HAVEN 1

W Tabeli 11 przedstawiono porównanie grupy otrzymującej leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra (grupa A) z grupą bez profilaktyki (grupa B) w odniesieniu do wyników IUS w skali EQ-5D-5L i VAS po 24 tygodniach leczenia z korektą względem stanu wyjściowego.

Tabela 11 HAVEN 1: Wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L u pacjentów ≥ 12 lat w 25 tygodniu

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

Wyniki dotyczące zdrowia w badaniu HAVEN 6

W badaniu HAVEN 6 u pacjentów z wszystkich grup wiekowych z umiarkowaną postacią hemofilii A HRQoL oceniano w tygodniu 25. posługując się kwestionariuszem CATCH. Kwestionariusz CATCH (wersja 1.0) to zwalidowane narzędzie oceniające wpływ hemofilii i jej leczenia. Istnieją różne wersje kwestionariusza dla pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży oraz opiekunów dzieci i młodzieży. Jakość życia związana ze stanem zdrowia podczas profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra pozostała na ogół stabilna, wykazując konsekwentną poprawę w obszarze obciążenia leczeniem w kwestionariuszu CATCH we wszystkich grupach respondentów.

Populacja dzieci i młodzieży

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

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

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

Wyniki dotyczące skuteczności

HAVEN 2 (analiza etapowa)

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

Tabela 12 HAVEN 2: Przegląd skuteczności (analiza etapowa)

Punkt końcowy	^aABR (95% CI) ^bN = 59	^cMediana ABR (IQR) ^bN = 59	% pacjentów z brakiem krwawień (95% CI) ^bN = 59
Leczone krwawienia	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Wszystkie krwawienia	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Leczone krwawienia samoistne	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Leczone krwawienia do stawów	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Leczone krwawienia do wybranych stawów	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
ABR = wskaźnik krwawień w skali roku; CI = przedział ufności; IQR = rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25. a 75. percentylem ^a Obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR). ^b Dane dotyczące skuteczności pochodzą od pacjentów w wieku < 12 lat, którzy uczestniczyli w badaniu HAVEN 2 przez co najmniej 12 tygodni (N = 59), ponieważ głównym celem badania była ocena skutków leczenia w zależności od wieku. ^c Obliczony ABR Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH. Leczone krwawienia: krwawienia leczone lekami omijającymi. Wszystkie krwawienia: krwawienia leczone i nieleczone lekami omijającymi. Pacjenci z narażeniem na emicizumab rozpoczynali od dawki nasycającej 3 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie.			

W analizie danych wewnątrzsobniczych cotygodniowa profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra spowodowała klinicznie istotną (98%) redukcję występowania leczonych krwawień u 18 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali co najmniej przez 12 tygodni profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra w porównaniu z częstością krwawień u tych pacjentów odnotowaną w badaniu NIS przed włączeniem do tego badania (Tabela 13).

Tabela 13 HAVEN 2: Porównanie wewnątrzsobnicze wskaźnika krwawień (krwawienia leczone) w skali roku po zastosowaniu profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką lekami omijającymi

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

Wyniki związane ze stanem zdrowia u dzieci i młodzieży

Wyniki związane ze stanem zdrowia w badaniu HAVEN 2

W badaniu HAVEN 2 HRQoL u pacjentów w wieku od ≥ 8 do < 12 lat oceniano w tygodniu 25. na podstawie kwestionariusza Haemo-QoL-SF przeznaczonego dla dzieci (patrz Tabela 14).

Kwestionariusz Haemo-QoL-SF jest sprawdzoną i rzetelną miarą HRQoL.

HRQoL u pacjentów w wieku < 12 lat oceniano także w tygodniu 25. na podstawie dostosowanego kwestionariusza InhibQoL z aspektami dotyczącymi obciążenia opiekunów, wypełnianego przez opiekunów (patrz Tabela 14). Dostosowany kwestionariusz InhibQoL jest sprawdzoną i rzetelną miarą HRQoL.

Tabela 14 Badanie HAVEN 2: Zmiana od wartości wyjściowych do tygodnia 25. w ocenie wyniku zdrowia fizycznego pacjentów (w wieku < 12 lat) po leczeniu profilaktycznym produktem leczniczym Hemlibra, na podstawie zgłoszeń pacjentów i opiekunów

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

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

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

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia reakcji immunologicznej u pacjentów leczonych emicizumabem. W zbiorczych badaniach klinicznych łącznie przebadano 739 pacjentów pod kątem przeciwciał przeciwko emicizumabowi. U trzydziestu sześciu pacjentów (4,9%) badania na obecność przeciwciał przeciwko emicizumabowi dały wynik pozytywny. U 19 pacjentów (2,6%) przeciwciała przeciwko emicizumabowi wykazywały działanie neutralizujące w warunkach *in vitro*. Spośród tych 19 pacjentów, neutralizujące przeciwciała przeciwko emicizumabowi nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lub skuteczność produktu leczniczego Hemlibra u 15 pacjentów, podczas gdy zmniejszone stężenie emicizumabu w osoczu obserwowano u czterech pacjentów (0,5%). U jednego pacjenta (0,1%) z neutralizującymi przeciwciałami przeciwko emicizumabowi i zmniejszonym stężeniem emicizumabu w osoczu wystąpiła utrata skuteczności po pięciu tygodniach leczenia i leczenie produktem leczniczym Hemlibra zostało zakończone. Ogólnie profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Hemlibra był podobny u pacjentów z przeciwciałami przeciwko emicizumabowi (w tym przeciwciałami neutralizującymi) i u pacjentów bez tych przeciwciał (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Hemlibra u cierpiących na hemofilię A pacjentów w wieku 65 lat i starszych pochodzą z badań HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 i HAVEN 6. Na podstawie ograniczonych danych nie ma dowodów sugerujących występowanie różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

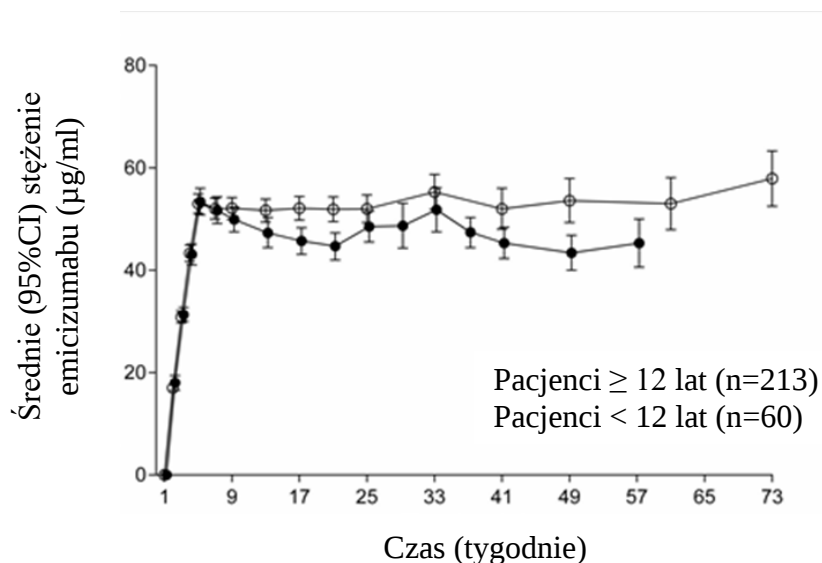
Tabela 15 przedstawia przewidywane średnie ($\pm$ SD) C_{trough} i C_{max} oraz stosunki $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ w stanie stacjonarnym po podaniu zalecanych dawek podtrzymujących 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.

Tabela 15 Średnie ($\pm$ SD) stężenie emicizumabu w stanie stacjonarnym

	Dawka podtrzymująca		
Parametry	1,5 mg/kg mc. QW	3 mg/kg mc. Q2W	6 mg/kg mc. Q4W
$C_{\text{max, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ stosunek	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{\text{avg, ss}}$ = średnie stężenie w stanie stacjonarnym; $C_{\text{max, ss}}$ = maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym; $C_{\text{trough, ss}}$ = najmniejsze stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym; QW = raz w tygodniu; Q2W = co dwa tygodnie; Q4W = co cztery tygodnie. Parametry farmakokinetyczne pochodzą z modelu farmakokinetyki populacyjnej.			

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

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



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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

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

Liniowość dawki

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

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Rasa

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

Płeć

Dane pochodzące od pacjentek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Inne populacje specjalne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Płodność

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

Działanie teratogenne

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

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina
L-histydyna
Kwas L-asparaginowy
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2 lata.

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2 lata.

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

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

Przekłuta fiolka i napełniona strzykawka

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Fiolka o pojemności 3 ml wykonana z bezbarwnego szkła typu I, z zatyczką z gumy butylowej powlekana warstwą fluoro-żywicy, z karbowaną aluminiową nakładką i szarym plastikowym kapslem. Każda fiolka zawiera 12 mg emicizumabu w 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań. Każde pudełko kartonowe zawiera jedną fiolkę.

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

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

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

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

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

Fiolka o pojemności 3 ml wykonana z bezbarwnego szkła typu I, z zatyczką z gumy butylowej powlekana warstwą fluoro-żywicy, z karbowaną aluminiową nakładką i żółtym plastikowym kapslem. Każda fiolka zawiera 300 mg emicizumabu w 2 ml roztworu do wstrzykiwań. Każde pudełko kartonowe zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Nie wstrząsać.

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

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

Zalecenia:

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

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

Strzykawka 1 ml

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

Strzykawka o pojemności od 2 do 3 ml

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

Igła z filtrem do pobierania roztworu z fiolki

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

Łącznik fiolki z filtrem

Kryteria dla łącznika fiolki z filtrem: Łącznik wykonany z polipropylenu z zakończeniem typu Luer-lock, z wbudowanym filtrem o średnicy 5 mikrometrów, pasujący do szyjki fiolki o średnicy zewnętrznej 15 mm.

Igła do wstrzyknięć

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

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

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

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Bazylea
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem Hemlibra do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie komunikacji oraz edukacji medycznej i podniesienie świadomości pacjenta na temat ważnego zidentyfikowanego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) związanej z równoczesnym stosowaniem emicizumabu i aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny (aPCC) oraz istotnego potencjalnego ryzyka krwawienia zagrażającego życiu z powodu złej interpretacji standardowych testów krzepliwości krwi (niewiarygodnych u pacjentów leczonych emicizumabem), a także dostarczenia informacji o tym, jak nimi zarządzać.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym Hemlibra jest wprowadzana do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, pacjenci lub ich opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać lub używać lek Hemlibra, oraz pracownicy laboratoriów, mają dostęp do następującego pakietu edukacyjnego:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Materiały edukacyjne dla pacjentów / opiekunów
- Materiały edukacyjne dla pracowników laboratoriów
- Karta dla Pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę produktu leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

- **Przewodnik dla fachowego personelu medycznego** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Krótkie przedstawienie emicizumabu (klasa chemiczna, sposób działania, właściwości farmakodynamiczne oraz wskazanie do stosowania)
- Istotne informacje (np. ciężkość, nasilenie, częstotliwość, czas do wystąpienia, odwracalność, jeśli dotyczy) dotyczące następujących kwestii bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem Hemlibra:
 - zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z równoczesnym stosowaniem emicizumabu i aPCC,
 - TMA związana z równoczesnym stosowaniem emicizumabu i aPCC,
 - zagrażające życiu krwawienie z powodu złej interpretacji standardowych testów krzepliwości krwi (niewiarygodne u pacjentów leczonych emicizumabem)
- Wytyczne dotyczące stosowania jednocześnie z emicizumabem środków omijających, w tym następujące informacje:
 - Leczenie profilaktycznymi lekami przeciwzakrzepowymi należy przerwać w dniu poprzedzającym rozpoczęcie leczenia emicizumabem;
 - Lekarze powinni omówić ze wszystkimi pacjentami i (lub) opiekunami dokładną dawkę i harmonogram stosowania leków omijających, w razie potrzeby podczas przyjmowania profilaktyki emicizumabem;

- Emicizumab zwiększa zdolność krzepnięcia u pacjenta, a dawka i czas trwania leczenia z zastosowaniem leków omijających może wymagać dostosowania w zależności od lokalizacji i stopnia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta;
- W przypadku wszystkich czynników krzepnięcia (aPCC, rFVIIa, FVIII itp.) należy rozważyć sprawdzenie wystąpienia krwawienia przed powtórzeniem dawkowania;
- Należy unikać stosowania aPCC, chyba że nie są dostępne inne opcje leczenia / alternatywy oraz zalecenia dotyczące dawkowania aPCC w przypadku, gdy aPCC jest jedyną opcją;
- Podczas leczenia aPCC lekarze muszą dokładnie rozważyć ryzyko TMA i choroby zakrzepowo-zatorowej w stosunku do ryzyka krwawienia.
- Informacje na temat interakcji emicizumabu z niektórymi laboratoryjnymi testami krzepnięcia, które będą miały wpływ na ich wiarygodność i ostrzeżenie, że te testy nie powinny być stosowane do monitorowania aktywności emicizumabu, określenia potrzeby podawania dawki zastępczej ani pomiaru inhibitorów FVIII;
- Informacje na temat testów i metod, na które emicizumab nie ma wpływu, które mogą być stosowane do oceny parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem badań aktywności chromogennej FVIII;
- Wykaz testów laboratoryjnych niepodlegających wpływowi emicizumabu;
- Przypomnienie, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie emicizumabem powinni otrzymać Kartę dla Pacjenta oraz powinni zostać pouczeni o konieczności noszenia jej przez cały czas przy sobie i pokazywania jej wszystkim pracownikom służby zdrowia, którzy mogą ich leczyć, oraz specjalistom laboratoryjnym, którzy przeprowadzą badania krzepliwości krwi;
- Przypomnienie o zgłaszaniu wszelkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem emicizumabu.

Materiały edukacyjne dla pacjenta / opiekuna powinny zawierać:

- Ulotkę dołączoną do opakowania
- Przewodnik dla pacjentów / opiekunów
- **Przewodnik dla pacjentów / opiekunów** zawiera następujące kluczowe wiadomości:
 - Co to jest emicizumab, w jaki sposób emicizumab był badany i jak go używać;
 - Ostrzeżenie o ryzyku związanym z równoczesnym stosowaniem leków omijających i produktu leczniczego Hemlibra oraz o konieczności omówienia z lekarzem czy pacjent otrzymuje aPCC podczas przepisywania lub przyjmowania produktu leczniczego Hemlibra;
 - Opis objawów przedmiotowych i podmiotowych następujących problemów związanych z bezpieczeństwem oraz przypomnienie o znaczeniu natychmiastowego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Hemlibra i aPCC i powiadomienie lekarza prowadzącego o wystąpieniu objawów:
 - Zniszczenie czerwonych krwinek (TMA)
 - Zakrzepy krwi (choroba zakrzepowo-zatorowa)
 - Informację, że otrzymają Kartę dla Pacjenta wraz z przypomnieniem o konieczności noszenia jej przy sobie przez cały czas oraz okazywania jej pracownikom służby zdrowia, którzy mogą ich leczyć;
 - Informację na temat interakcji emicizumabu z niektórymi laboratoryjnymi testami krzepnięcia, które będą miały wpływ na ich wiarygodność oraz na znaczenie pokazania Karty dla Pacjenta wszystkim pracownikom służby zdrowia, którzy mogą ich leczyć, oraz specjalistom laboratoryjnym, którzy przeprowadzą testy krzepliwości krwi;
 - Przypomnienie o zgłaszaniu wszelkich zdarzeń niepożądanych swojemu lekarzowi prowadzącemu.

Materiały edukacyjne dla pracowników laboratoriów powinny zawierać:

- Charakterystykę produktu leczniczego
- Przewodnik dla pracowników laboratoriów diagnostycznych
- **Przewodnik dla pracowników laboratoriów diagnostycznych** powinien zawierać następujące kluczowe wiadomości:
 - Klasa chemiczna, sposób działania, farmakodynamika i wskazanie dla emicizumabu;
 - Informacje na temat interakcji emicizumabu z niektórymi laboratoryjnymi testami krzepnięcia, które wpłyną na ich wiarygodność i niedokładnie odzwierciedlają stan hemostatyczny u pacjenta podczas profilaktyki emicizumabem. Ostrzeżenie, że te testy nie powinny być wykorzystywane do monitorowania aktywności emicizumabu, określania zapotrzebowania na dawkę zastępczą ani mierzenia inhibitorów FVIII;
 - Informacje o testach i metodach, na które emicizumab nie wpływa, i które mogą być stosowane do oceny parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem badań aktywności chromogennej FVIII;
 - Wykaz testów laboratoryjnych, na które emicizumab nie ma wpływu;
 - Zalecenie, aby dyrektor laboratorium skontaktował się z lekarzem prowadzącym pacjenta, aby omówić wszelkie nieprawidłowe wyniki testu.

Karta dla Pacjenta powinna zawiera następujące kluczowe komunikaty:

- Instrukcje dla pacjentów dotyczące konieczności noszenia przy sobie karty w każdym czasie, w tym w sytuacjach nagłych oraz okazania karty podczas wizyt u lekarzy, w klinikach szpitalnych, opiekunom, pracownikom laboratoriów lub farmaceutom w celu informowania o leczeniu i ryzyku stosowania emicizumabu;
- Informacje dotyczące poważnych, zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub TMA, które obserwowano podczas jednoczesnego stosowania emicizumabu z aPCC u pacjentów poddanych profilaktyce z użyciem emicizumabu;
- Wytyczne dotyczące stosowania leków omijających jednocześnie z emicizumabem oraz zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów wymagających leczenia z zastosowaniem czynników omijających w otoczeniu okołoooperacyjnym;
- Ostrzeżenie dotyczące interakcji emicizumabu z niektórymi laboratoryjnymi testami krzepnięcia, które będą miały wpływ na ich wiarygodność, oraz informację, że emicizumab nie wpływa na testy jednoczynnikowe wykorzystujące metody chromogenne lub immunologiczne i może być stosowany do oceny parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem czynnika VIII oznaczenia aktywności chromogennej;
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek emicizumab.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawierająca 0,4 ml zawiera 12 mg emicizumabu w stężeniu 30 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka
12 mg/0,4 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1271/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

hemlibra 12 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

12 mg/0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka
30 mg/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1271/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

hemlibra 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 mg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka
60 mg/0,4 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1271/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

hemlibra 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 mg/0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka
105 mg/0,7 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1271/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

hemlibra 105 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

105 mg/ 0,7 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka
150 mg/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1271/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

hemlibra 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 mg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawierająca 2 ml zawiera 300 mg emicizumabu w stężeniu 150 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka
300 mg/2 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1271/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

hemlibra 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
emicizumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg/2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań emicizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki lekarz przekaze pacjentowi Kartę dla Pacjenta oraz przewodnik (dla pacjentów oraz opiekunów) zawierające ważne informacje o bezpieczeństwie, z którymi należy się zapoznać. Kartę dla Pacjenta należy nosić przy sobie przez cały czas i okazywać ją członkom fachowego personelu medycznego, farmaceucie lub pracownikom laboratorium, z którymi pacjent może mieć kontakt.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hemlibra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hemlibra
3. Jak stosować lek Hemlibra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hemlibra
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Hemlibra i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Hemlibra

Lek Hemlibra zawiera substancję czynną o nazwie „emicizumab”. Należy ona do grupy leków zwanych „przeciwciałami monoklonalnymi”. Przeciwciało monoklonalne to rodzaj białka, które rozpoznaje wybrane miejsca w organizmie i wiąże się z nimi.

W jakim celu stosuje się lek Hemlibra

Lek Hemlibra jest lekiem stosowanym do leczenia pacjentów w każdym wieku z hemofilią A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia):

- u których doszło do rozwoju inhibitorów VIII czynnika krzepnięcia
- u których nie doszło do rozwoju inhibitorów VIII czynnika krzepnięcia z:
 - ciężką postacią choroby (stężenie czynnika VIII we krwi jest mniejsze niż 1%)
 - umiarkowaną postacią choroby (stężenie czynnika VIII we krwi wynosi od 1% do 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.

Hemofilia A jest chorobą dziedziczną spowodowaną brakiem czynnika VIII, niezbędnej substancji wymaganej do krzepnięcia krwi i zatrzymania krwawienia.

Lek ten zapobiega krwawieniom lub zmniejsza liczbę epizodów krwawienia u osób ze wspomnianymi zaburzeniami.

U niektórych pacjentów z hemofilią A rozwijają się inhibitory czynnika VIII (przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII), które powstrzymują zastępczy czynnik VIII przed działaniem.

Jak działa lek Hemlibra

Lek Hemlibra naśladuje działanie brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest potrzebny do skutecznego krzepnięcia krwi. Lek Hemlibra nie ulega wpływowi inhibitorów czynnika VIII, ponieważ struktura leku różni się od czynnika VIII.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hemlibra

Kiedy nie stosować leku Hemlibra

- jeśli pacjent ma uczulenie na emicizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Hemlibra.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Hemlibra bardzo ważne jest, by porozmawiać z lekarzem o przyjmowaniu leków omijających (leki wspomagające krzepnięcie krwi, ale działające w inny sposób niż czynnik VIII). **Może okazać się, że leczenie środkami omijającymi będzie wymagać zmiany podczas stosowania leku Hemlibra.** Przykładem leków omijających jest „koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny” (aPCC) oraz „rekombinowany czynnik VIIa” (rFVIIa). Mogą wystąpić ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane, gdy aPCC jest stosowany u pacjentów otrzymujących lek Hemlibra.

Potencjalnie ciężkie działania niepożądane po zastosowaniu aPCC podczas leczenia lekiem Hemlibra

- **Zniszczenie krwinek czerwonych (mikroangiopatia zakrzepowa)**
 - Jest ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem.
 - U osób z mikroangiopatią zakrzepową tkanka wyściełająca naczynia krwionośne może zostać uszkodzona i może dojść do rozwoju zakrzepów w małych naczyniach krwionośnych. W pewnych przypadkach może to spowodować uszkodzenie nerek i (lub) innych narządów.
 - Należy zachować ostrożność w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia tego schorzenia (choroba ta występowała w przeszłości lub cierpi na nią członek rodziny) lub jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju tego schorzenia, takie jak cyklosporyna, chinina lub takrolimus.
 - Ważne jest, by znać objawy mikroangiopatii zakrzepowej, gdyby rozwinęła się ona u pacjenta (wykaz objawów, patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”).

Należy przerwać stosowanie leku Hemlibra i aPCC, i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent lub opiekun pacjenta zauważy jakiegokolwiek objawy mikroangiopatii zakrzepowej.

- **Zakrzepy krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)**
 - W rzadkich przypadkach w naczyniach krwionośnych mogą utworzyć się zakrzepy krwi, które blokując naczynie krwionośne mogą stanowić zagrożenie życia.
 - Ważne jest, by znać objawy, które mogą pojawić się w przypadku utworzenia się zakrzepów (wykaz objawów, patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”).

Należy przerwać stosowanie leku Hemlibra i aPCC, i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent lub opiekun pacjenta zauważy jakiegokolwiek z wymienionych objawów świadczących o pojawieniu się zakrzepów w naczyniach krwionośnych.

Pozostałe ważne informacje dotyczące leku Hemlibra

- **Tworzenie się przeciwciał (immunogenność)**

- Pacjent może zauważyć, że krwawienie nie jest kontrolowane za pomocą przepisanej dawki tego leku. Może to być spowodowane wytworzeniem się przeciwciał przeciwko temu lekowi.

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent lub jego opiekun zauważy nasilenie krwawienia. Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia, jeśli ten lek przestanie działać.

Dzieci poniżej 1 roku życia

U dzieci w wieku poniżej 1 roku układ krwionośny wciąż się rozwija. Jeśli pacjent ma mniej niż rok, lekarz może przepisać lek Hemlibra dopiero po dokładnym rozważeniu oczekiwanych korzyści i ryzyka związanego z używaniem tego produktu.

Lek Hemlibra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Stosowanie leków omijających podczas leczenia lekiem Hemlibra
 - **Przed rozpoczęciem stosowania leku Hemlibra należy porozmawiać z lekarzem i ściśle przestrzegać jego zaleceń dotyczących stosowania leku omijającego, a także zalecanej dawki i schematu dawkowania.** Hemlibra zwiększa zdolność krzepnięcia krwi. Z tego względu wymagana dawka leku omijającego może być mniejsza niż dawka stosowana wcześniej przed rozpoczęciem leczenia lekiem Hemlibra.
 - aPCC należy stosować **tylko, gdy** inne leczenie nie może być prowadzone. Jeśli stosowanie aPCC jest wymagane, należy porozmawiać z lekarzem w przypadku, gdy pacjent uważa, że potrzebuje dawki większej niż łącznie 50 jednostek/kg mc. aPCC. Więcej informacji o stosowaniu aPCC podczas leczenia lekiem Hemlibra, patrz punkt 2: „Potencjalnie ciężkie działania niepożądane po zastosowaniu aPCC podczas leczenia lekiem Hemlibra”.
 - Pomimo ograniczonego doświadczenia z jednoczesnym podawaniem leków przeciwfibrynowych z aPCC lub rFVIIa u pacjentów leczonych preparatem Hemlibra, należy pamiętać, że istnieje możliwość wystąpienia zdarzeń zakrzepowych przy użyciu środków przeciwfibrynowych podawanych dożylnie w połączeniu z aPCC lub rFVIIa.

Badania laboratoryjne

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leku Hemlibra przed wykonaniem wszelkich badań laboratoryjnych oceniających krzepnięcie krwi. Jest to konieczne, ponieważ lek Hemlibra we krwi może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, dając nieprecyzyjne wyniki.

Ciąża i karmienie piersią

- Należy stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcji) podczas leczenia lekiem Hemlibra oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniego wstrzyknięcia leku Hemlibra.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lekarz rozważy korzyści z przyjmowania leku Hemlibra dla pacjentki w odniesieniu do ryzyka dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

3. Jak stosować lek Hemlibra

Lek Hemlibra jest dostępny w fiolkach do jednorazowego użytku, w postaci roztworu gotowego do użycia, niewymagającego rozcieńczania.

Leczenie lekiem Hemlibra będzie rozpoczęte przez lekarza posiadającego kwalifikacje do leczenia pacjentów z hemofilią. Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dokumentacja leczenia

Po każdym zastosowaniu leku Hemlibra należy odnotować nazwę leku i numer serii.

Ile leku Hemlibra należy przyjąć

Dawka leku Hemlibra zależy od masy ciała pacjenta i lekarz prowadzący obliczy ilość (w mg) i odpowiadającą jej objętość leku Hemlibra (w ml), jaką należy wstrzyknąć:

- Schemat leczenia dawką nasycającą: Tydzień 1 do 4: Dawka wynosi 3 miligramy na każdy 1 kilogram masy ciała pacjenta, wstrzykiwana raz w tygodniu.
- Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi: Tydzień 5 i dalej: Dawka wynosi albo 1,5 miligrama na każdy 1 kilogram masy ciała pacjenta wstrzykiwana raz w tygodniu, 3 miligramy na każdy 1 kilogram masy ciała pacjenta wstrzykiwana co 2 tygodnie, albo 6 miligramów na każdy 1 kilogram masy ciała pacjenta wstrzykiwana co 4 tygodnie.

Decyzję o tym, czy zastosować dawkę podtrzymującą 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie czy 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie należy podjąć po konsultacji z lekarzem prowadzącym, a w odpowiednich przypadkach, z opiekunem pacjenta.

Przygotowując całkowitą objętość leku do wstrzyknięcia **nie należy** łączyć leku Hemlibra o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w jednej strzykawce.

Ilość roztworu Hemlibra podana w każdym wstrzyknięciu nie może być większa niż 2 ml.

Jak lek Hemlibra jest podawany

Jeśli lek Hemlibra jest wstrzykiwany przez pacjenta lub jego opiekuna, należy uważnie przeczytać i stosować się do „Instrukcji użycia” zawartej w punkcie 7.

- Lek Hemlibra jest podawany we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie).
- Lekarz lub pielęgniarka pokażą pacjentowi jak wstrzykiwać lek Hemlibra.
- Po przeszkoleniu pacjent powinien być w stanie wstrzykiwać lek w domu samodzielnie lub z pomocą opiekuna.
- Aby prawidłowo wprowadzić igłę pod skórę należy wolną ręką ująć fałd skóry w czystym miejscu wybranym do wstrzyknięcia. Ujęcie skóry w fałd jest istotne, aby upewnić się, że igła zostanie wprowadzona pod skórę (w tkankę tłuszczową), ale nie głębiej (do mięśnia). Wstrzyknięcie leku do mięśnia może spowodować dyskomfort.
- Należy przygotować i wykonać wstrzyknięcie w czystych i niezakaźnych warunkach, stosując „aseptyczną technikę wstrzyknięcia”. Więcej informacji na ten temat udzieli lekarz prowadzący lub pielęgniarka.

Gdzie wstrzykiwać lek Hemlibra

- Lekarz pokaże pacjentowi, które miejsca na ciele są odpowiednie do wstrzyknięcia leku Hemlibra.
- Zalecane miejsca podawania wstrzyknięć to: przednia część talii (dolna część brzucha), zewnętrzna powierzchnia ramion lub przednia powierzchnia ud. Lek należy wstrzykiwać tylko w zalecane miejsca.
- Przy każdym wstrzyknięciu należy wybrać inne miejsce na ciele niż miejsce ostatniego wstrzyknięcia.
- Nie należy wykonywać wstrzyknięcia w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna, stwardniała bądź w miejsca pokryte znamionami lub bliznami.
- Jeśli stosowany jest lek Hemlibra, jakiegokolwiek inny lek wstrzykiwany pod skórę powinien zostać podany w inne miejsce.

Użycie strzykawek i igieł

- Do pobrania roztworu Hemlibra z fiolki i wstrzyknięcia go pod skórę są używane strzykawka, igła z filtrem o średnicy 5 mikrometrów do pobierania roztworu z fiolki lub łącznik fiolki z filtrem o średnicy 5 mikrometrów i igła do wstrzykiwania.
- Strzykawki, igły z filtrem do pobierania roztworu lub łącznik fiolki z filtrem i igły do wstrzykiwania nie są dołączone do opakowania. Więcej informacji, patrz punkt 6 „Materiały potrzebne do podania leku Hemlibra niedołączone do opakowania z lekiem”.
- Należy pamiętać, by do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, którą po jednorazowym użyciu należy wyrzucić.
- Do wstrzyknięcia roztworu Hemlibra o objętości nieprzekraczającej 1 ml należy użyć strzykawki o pojemności 1 ml.
- Do wstrzyknięcia roztworu Hemlibra o objętości większej niż 1 ml i nieprzekraczającej 2 ml należy użyć strzykawki o pojemności 2 do 3 ml.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Hemlibra może być stosowany u młodzieży i dzieci w każdym wieku.

- Dziecko może samodzielnie wstrzykiwać sobie ten lek po uzyskaniu zgody lekarza prowadzącego i rodzica lub opiekuna dziecka. Samodzielne wstrzykiwanie leku przez dzieci w wieku poniżej 7 lat nie jest zalecane.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Hemlibra

Jeśli pacjent użyje większej ilości leku Hemlibra niż powinien, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Jest to spowodowane ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Należy zawsze stosować lek Hemlibra dokładnie tak, jak powiedział lekarz, a w razie wątpliwości poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Pominięcie zastosowania leku Hemlibra

- Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć lek według zaplanowanego schematu, należy wstrzyknąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, zanim nadejdzie dzień przyjęcia kolejnej dawki. Następnie, należy wstrzykiwać lek zgodnie z planem. Nie należy wstrzykiwać dwóch dawek tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W razie wątpliwości jak postąpić, należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Przerwanie stosowania leku Hemlibra

Nie należy przerywać stosowania leku Hemlibra bez porozumienia z lekarzem. Po przerwaniu stosowania leku Hemlibra pacjent może nie być chroniony przed krwawieniem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem aPCC podczas leczenia lekiem Hemlibra

Należy przerwać stosowanie leku Hemlibra i aPCC, i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent lub opiekun pacjenta zauważą którykolwiek z następujących objawów:

- **Zniszczenie krwinek czerwonych (mikroangiopatia zakrzepowa):**
 - splątanie, osłabienie, obrzęk rąk i nóg, zażółcenie skóry i oczu, nieokreślony ból brzucha lub pleców, nudności, wymioty lub zmniejszone oddawanie moczu – te objawy mogą być oznakami mikroangiopatii zakrzepowej.
- **Zakrzep krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe):**
 - obrzęk, ucieplenie, ból lub zaczerwienienie – te objawy mogą być oznakami zakrzepu krwi w żyłę zlokalizowanej blisko powierzchni skóry.
 - ból głowy, drętwienie twarzy, ból lub obrzęk oczu lub zaburzenia widzenia – te objawy mogą być oznakami zakrzepu krwi w żyłę zlokalizowanej w oczodole.
 - szernienie skóry – ten objaw może być oznaką ciężkiego uszkodzenia tkanki skórnej.

Inne działania niepożądane podczas stosowania leku Hemlibra

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, swędzenie, ból)
- ból głowy
- ból stawów

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- gorączka
- bóle mięśni
- biegunka
- swędząca wysypka lub pokrzywka
- wysypka skórna

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- zniszczenie krwinek czerwonych (mikroangiopatia zakrzepowa)
- zakrzep krwi w żyłę wewnątrczaszkową (zakrzepica zatoki jamistej)
- ciężkie uszkodzenie skóry (martwica skóry)
- zakrzep krwi w żyłę przebiegającą w pobliżu powierzchni skóry (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych)
- obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła i (lub) trudności w połykaniu lub pokrzywka wraz z trudnościami w oddychaniu, które sugerują obrzęk naczynioruchowy
- utrata skuteczności lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowane leczenie
- reakcja alergiczna

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Hemlibra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki nieotwarte fiolki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) przez okres do 7 dni. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można z powrotem włożyć do lodówki. Całkowity czas przechowywania leku w temperaturze pokojowej nie powinien przekraczać 7 dni.

Należy wyrzucić fiolki, które były przechowywane w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 7 dni lub były narażone na działanie temperatur powyżej 30°C.

Po przeniesieniu zawartości fiolki do strzykawki lek Hemlibra należy natychmiast zużyć. Nie wkładać strzykawki z roztworem do lodówki.

Przed podaniem leku należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek lub przebarwień. Roztwór powinien być bezbarwny do lekko żółtego. Nie używać leku w razie stwierdzenia, że roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

Wszystkie niezaużyte ilości roztworu leku należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hemlibra

- Substancją czynną leku jest emicizumab. Każda fiolka leku Hemlibra zawiera 12 mg (0,4 ml w stężeniu 30 mg/ml) lub 30 mg (1 ml w stężeniu 30 mg/ml) emicizumabu.
- Pozostałe składniki to: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Hemlibra i co zawiera opakowanie

Lek Hemlibra jest roztworem do wstrzykiwań. Jest płynem w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego.

Każde opakowanie z lekiem Hemlibra zawiera 1 szklaną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Materiały potrzebne do podania leku Hemlibra niedołączone do opakowania z lekiem

Do pobrania roztworu z fiolki do strzykawki i podania go pod skórę potrzebna jest strzykawka, igła z filtrem do pobierania roztworu lub łącznik fiolki z filtrem i igła do wstrzyknięć (patrz punkt 7, „Instrukcja użycia”).

Strzykawki

- **Strzykawka o pojemności 1 ml:** Przezroczysta strzykawka polipropylenowa lub poliwęglanowa z zakończeniem typu Luer-lock, podziałką co 0,01 ml, **lub**
- **Strzykawka o pojemności od 2 do 3 ml:** Przezroczysta strzykawka polipropylenowa lub poliwęglanowa z zakończeniem typu Luer-lock, podziałką co 0,1 ml.

Uwaga: Korzystając z łącznika fiolki z filtrem należy używać strzykawek z tłokiem ograniczającym martwą przestrzeń w strzykawce (ang. *Low Dead Space*, LDS).

Wyroby do pobierania roztworu i igły

- **Igła z filtrem do pobierania roztworu leku z fiolki:** Igła wykonana ze stali nierdzewnej, z zakończeniem typu Luer-lock, o grubości 18 G i długości 35 mm (1½"), zawierająca filtr o średnicy 5 mikrometrów oraz najlepiej z połowicznie stępionym zakończeniem, **lub**
- **Łącznik fiolki z filtrem:** Łącznik wykonany z polipropylenu z zakończeniem typu Luer-lock, z wbudowanym filtrem o średnicy 5 mikrometrów, pasujący do szyjki fiolki o zewnętrznej średnicy 15 mm **oraz**
- **Igła do wstrzyknięć:** Igła wykonana ze stali nierdzewnej z zakończeniem typu Luer-lock, o grubości 26 G (dopuszczalny zakres: 25-27 G) i długości zalecanej 9 mm (3/8") lub maksymalnie 13 mm (½"), najlepiej posiadająca zabezpieczenie typowe dla igły bezpiecznej.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Deutschland

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

7. Instrukcja użycia

Igła z filtrem do pobrania roztworu

Opcja

(do pobrania leku z fiolki do strzykawki)



Instrukcja użycia

Hemlibra

Wstrzyknięcia

Fiolka(i) zawierająca(e) pojedynczą dawkę leku

Należy przeczytać, zrozumieć i stosować się do Instrukcji użycia przed wykonaniem wstrzyknięcia leku Hemlibra. Przed pierwszym podaniem leku osoba z fachowego personelu medycznego pokaże pacjentowi jak prawidłowo przygotować, odmierzyć i wstrzyknąć dawkę leku Hemlibra. W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do fachowego personelu medycznego.

Ważne informacje:

Nie należy stosować tej instrukcji korzystając z łącznika fiolki w celu pobrania leku Hemlibra z fiolki. Ta instrukcja dotyczy wyłącznie stosowania igły do pobierania roztworu.

- **Nie** wstrzykiwać leku samodzielnie, ani nie wstrzykiwać leku pacjentowi przed odpowiednim przeszkoleniem przez fachowy personel medyczny.
- Należy sprawdzić, czy pudełko kartonowe i fiolka są opatrzone nazwą Hemlibra.
- Przed otwarciem fiolki należy przeczytać etykietę fiolki, aby upewnić się, że jest to prawidłowe stężenie leku do podania przepisanej dawki. Pacjent może potrzebować więcej niż 1 fiolki do podania sobie prawidłowej dawki.
- Sprawdzić termin ważności na pudełku i etykiecie fiolki. **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął.
- **Użyć fiolki tylko 1 raz.** Po wstrzyknięciu dawki leku należy wyrzucić wszelkie nieużyte resztki leku Hemlibra pozostające w fiolce. Nie należy zachowywać resztek leku pozostających w fiolce na później.
- **Używać tylko tych strzykawek, igieł do pobierania roztworu i igieł do wstrzyknięć, które zalecił lekarz.**
- **Używać strzykawek, igieł do pobierania roztworu i igieł do wstrzyknięć tylko 1 raz. Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, strzykawki i igły.**
- Jeśli przepisana dawka przekracza 2 ml, konieczne będzie wykonanie więcej niż jednego (1) podskórnego wstrzyknięcia leku Hemlibra; należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania wskazówek dotyczących podawania leku.
- Lek wstrzykiwać wyłącznie podskórnie.

Przechowywanie fiolek z lekiem Hemlibra:

- Przechowywać fiolkę w lodówce (2°C – 8°C). **Nie** zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w oryginalnym pudełku w celu ochrony leku przed światłem.
- Po wyjęciu z lodówki nieotwarte fiolki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) przez okres do 7 dni. Po okresie przechowywania w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można z powrotem włożyć do lodówki. Całkowity czas przechowywania poza lodówką i w temperaturze pokojowej nie powinien przekroczyć 7 dni.
- Należy wyrzucić fiolki, które były przechowywane w temperaturze pokojowej dłużej niż 7 dni lub znajdowały się w temperaturze powyżej 30°C.
- Fiolki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Fiolkę wyjąć z lodówki 15 minut przed użyciem i odstawić, aby osiągnęła temperaturę pokojową (poniżej 30°C) przed przygotowaniem wstrzyknięcia.
- **Nie** wstrząsać fiolką.

Przechowywanie igieł i strzykawek:

- Igła do pobierania roztworu, igła do wstrzyknięć i strzykawka powinny być suche.
- Igłę do pobierania roztworu, igłę do wstrzyknięć i strzykawkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Sprawdzenie leku i materiałów do wstrzyknięcia

- Należy zgromadzić wszystkie wymienione niżej materiały niezbędne do przygotowania i wykonania wstrzyknięcia.
- **Sprawdzić** termin ważności podany na pudełku, na etykiecie fiołki i na wymienionych niżej materiałach. **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął.
- **Nie** używać fiołki, jeśli:
 - lek jest mętny lub przebarwiony.
 - lek zawiera cząstki.
 - brakuje kapsla pokrywającego gumową zatyczkę.
- Obejrzeć materiały pod kątem ewentualnych uszkodzeń. Nie używać, jeśli wydają się uszkodzone lub jeśli zostały upuszczone na podłogę.
- Materiały umieścić na czystej, dobrze oświetlonej, płaskiej powierzchni roboczej.

W pudełku znajduje się:

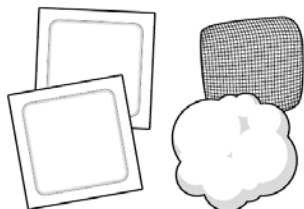


- **Fiolka z lekiem**



- **Instrukcja użycia leku Hemlibra**

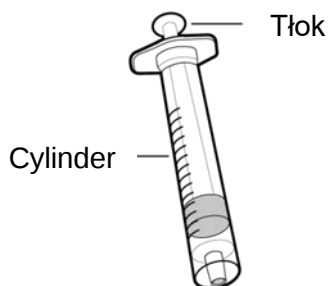
Do opakowania z lekiem nie dołączono:



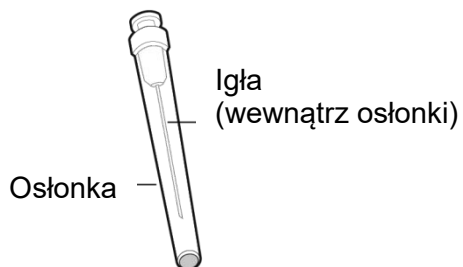
- **Waciki (chusteczki) nasączone alkoholem**

Uwaga: Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki, aby podać przepisaną dawkę, należy użyć nowego wacika nasączonego alkoholem przy każdej fiolce.

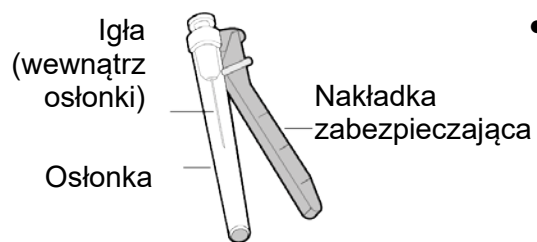
- **Gaza**
- **Wacik bawełniany**



- **Strzykawka**
- Do wstrzyknięć objętości nieprzekraczającej 1 ml należy użyć **strzykawki o pojemności 1 ml**.
- Do wstrzyknięć objętości pomiędzy 1 ml a 2 ml należy użyć **strzykawki o pojemności 2 ml lub 3 ml**.
- **Uwaga:** Nie używać strzykawki o pojemności 2 lub 3 ml dla dawek do 1 ml.



- **Igła z filtrem o średnicy 5 mikrometrów do pobierania roztworu, o grubości 18G**
- **Uwaga:** jeśli do podania przepisanej dawki konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki, należy użyć nowej igły do pobierania roztworu z każdej fiolki.
- **Nie** używać igły do pobierania roztworu z fiolki w celu wstrzyknięcia leku.

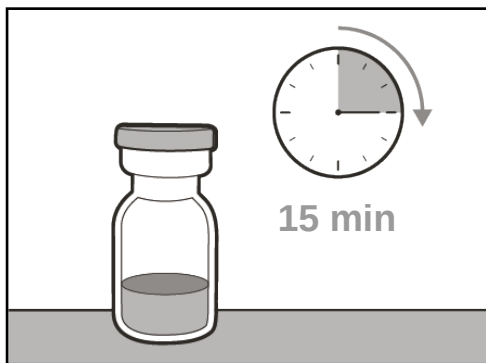


- **Igła do wstrzyknięć z nakładką zabezpieczającą** (do wstrzyknięcia leku).
Nie używać igły do wstrzyknięć w celu pobrania leku z fiolki.

- **Pojemnik na ostre odpady**

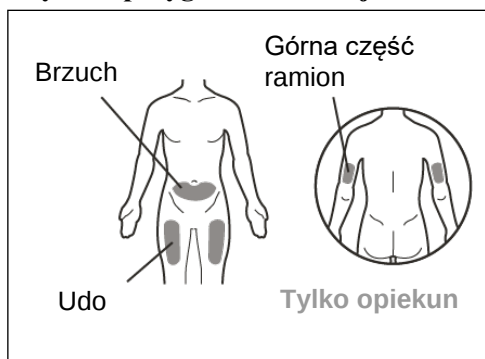


Przygotowanie:



- Przed użyciem należy odczekać około 15 minut, aby fiołka(i) osiągnęła(y) temperaturę pokojową odstawiając ją (je) na czystą, płaską powierzchnię z dala od bezpośredniego działania światła słonecznego.
- **Nie** należy ogrzewać fiolek w żaden inny sposób.
- Starannie **umyć ręce** wodą z mydłem.

Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia:



- Oczyszczyć wybrane miejsce wstrzyknięcia wacikiem (chusteczką) nasączonym(ą) alkoholem.
- Odczekać 10 sekund aż skóra wyschnie.
- **Nie** dotykać, nie osuszać suszarką ani nie dmuchać na oczyszczoną skórę przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Lek można wstrzyknąć w:

- Udo (przednią lub środkową część).
- Brzuch, z wyjątkiem okolicy w promieniu 5 cm od pępka.
- Zewnętrzną powierzchnię górnej części ramion (tylko, jeśli wstrzyknięcie będzie wykonywane przez opiekuna).
- Za każdym razem należy wstrzykiwać lek w inne miejsce, oddalone od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia o co najmniej 2,5 cm.
- **Nie** należy wstrzykiwać leku w miejsca, które mogą być podrażniane przez pasek lub gumkę w talii.
- **Nie** wstrzykiwać leku w znamiona, blizny, siniaki lub miejsca, gdzie skóra jest bolesna, zaczerwieniona, stwardniała lub skaleczona.

Przygotowanie strzykawki do wstrzyknięcia leku:

- Po wypełnieniu strzykawki lekiem, należy natychmiast wykonać wstrzyknięcie.
- Po zdjęciu osłonki igły do wstrzyknięć, lek znajdujący się w strzykawce należy wstrzyknąć pod skórę w ciągu 5 minut.
- **Nie** dotykać odsłoniętych igieł i nie kłaść ich na powierzchni roboczej po zdjęciu osłonki.
- **Nie** używać strzykawki, jeśli igła zetknęła się z jakąkolwiek powierzchnią.

Ważne informacje po wstrzyknięciu:

- Jeśli w miejscu wstrzyknięcia leku pojawiają się krople krwi można ucisnąć miejsce wstrzyknięcia jałowym wacikiem bawełnianym przez co najmniej 10 sekund aż do czasu, gdy krwawienie ustanie.
- Jeśli wystąpi wylew podskórny (małe miejsce krwawienia pod skórą), można również przyłożyć pojemnik z lodem wywierając niewielki ucisk. Jeśli krwawienie nie ustanie, należy skontaktować się z fachowym personelem medycznym.
- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia po wstrzyknięciu leku.

Usuwanie leku i materiałów niezbędnych do jego wstrzyknięcia:

Ważne: Należy zawsze przechowywać pojemnik na ostre odpady poza zasięgiem dzieci.

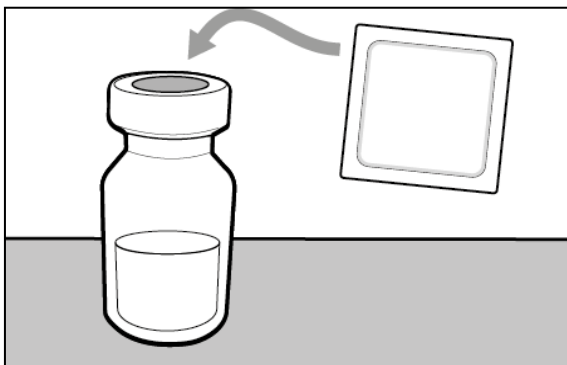
- **Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpady lub pojemnika odpornego na przebicia.** Bezpośrednio po użyciu należy włożyć zużyte igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpady. **Nie** wyrzucać żadnych osłonek, fiolek, igieł i strzykawek luzem do domowego pojemnika na odpady.
- Jeśli pacjent nie posiada pojemnika na ostre odpady może wykorzystać domowy pojemnik na odpadki, który:
 - jest wykonany z wytrzymałego plastiku.
 - może być szczelnie zamknięty, ma pokrywę odporną na przebicia, uniemożliwiającą przekłucie przez ostre przedmioty.
 - jest stabilnie umocowany podczas użycia.
 - jest szczelny dla płynów.
 - posiada odpowiednie oznakowanie z ostrzeżeniem przed niebezpiecznymi odpadami znajdującymi się wewnątrz pojemnika.
- Gdy pojemnik na ostre odpady jest prawie pełny, należy postępować zgodnie z lokalnymi wskazówkami dotyczącymi prawidłowego sposobu wyrzucania pojemnika na ostre odpady.
- **Nie** wyrzucać pojemnika na ostre odpady do domowego pojemnika na odpadki, chyba, że pozwalają na to lokalnie obowiązujące wytyczne. **Nie** należy ponownie wykorzystywać zużytego pojemnika na ostre odpady.

1. PRZYGOTOWANIE

Krok 1. Zdjąć kapsel z fiolki i oczyścić górną powierzchnię zatyczki

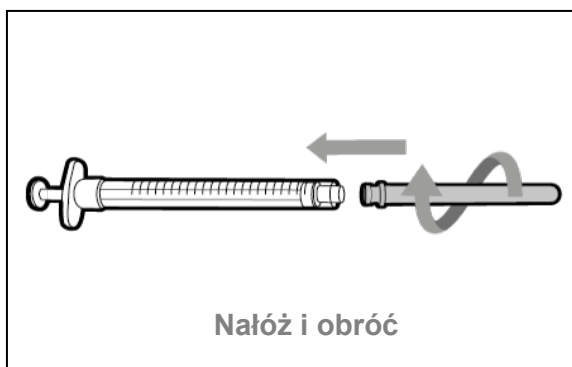


- Zdjąć kapsel z fiolki (fiolek).
- Wyrzucić kapsel (kapsle) do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

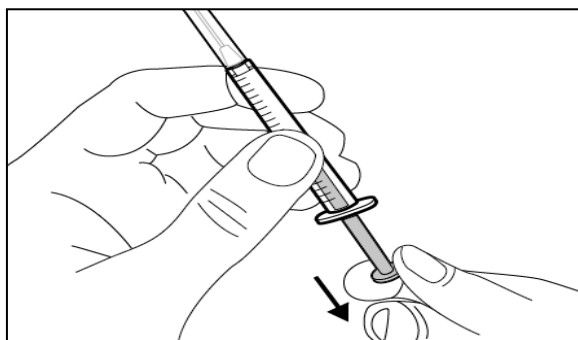


- Oczyścić górną powierzchnię zatyczki fiolki (fiolek) wacikiem (chusteczką) nasączonym(ą) alkoholem.

Krok 2. Przymocować do strzykawki igłę z filtrem do pobierania leku z fiolki

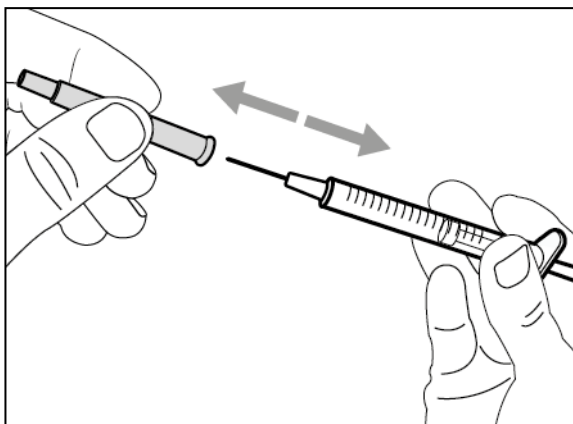


- **Iglę z filtrem do pobierania roztworu należy nałożyć na strzykawkę, a następnie obracać w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do momentu, gdy będzie ona w pełni połączona ze strzykawką.**



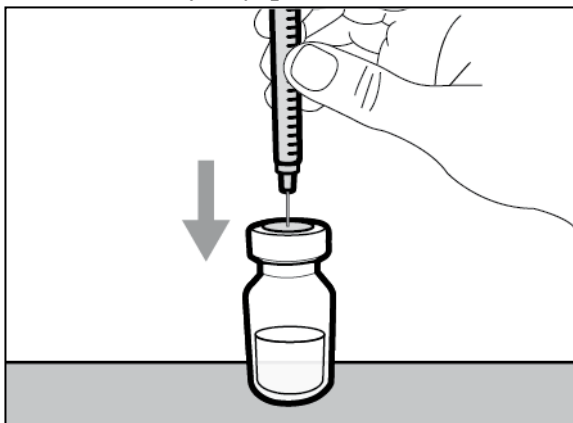
- Powoli odciągnąć tłok strzykawki i wprowadzić do strzykawki powietrze w takiej objętości, ile wynosi przepisana dawka leku.

Krok 3. Zdjąć osłonkę z igły do pobierania roztworu leku

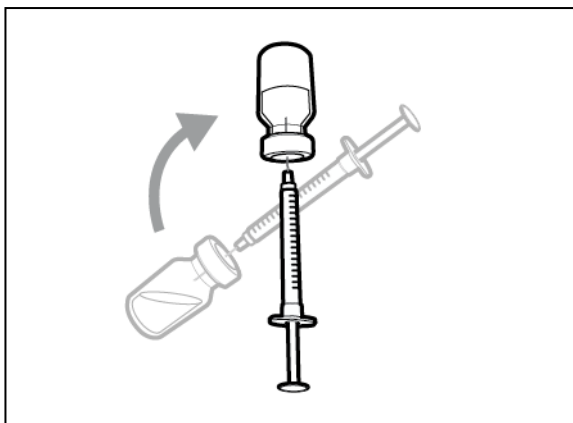


- Trzymać strzykawkę za cylinder kierując zakończenie igły ku górze.
- Ostrożnie zdjąć osłonkę z igły do pobierania leku trzymając ją z dala od ciała. **Nie wyrzucać osłonki. Odłożyć osłonkę igły na czystą płaską powierzchnię.** Po pobraniu leku konieczne będzie ponowne założenie osłonki na igłę do pobierania roztworu.
- **Nie** dotykać igły i nie odkładać jej na powierzchnię roboczą po zdjęciu osłonki.

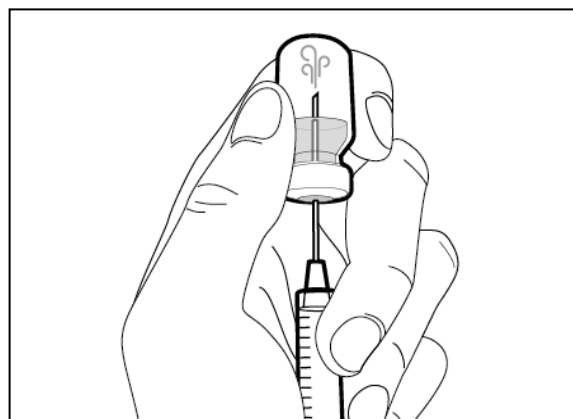
Krok 4. Wstrzyknąć powietrze do fiolki



- Postawić fiolkę na płaskiej powierzchni roboczej i wbić igłę do pobierania leku do fiolki przebijając środek gumowej zatyczki fiolki.

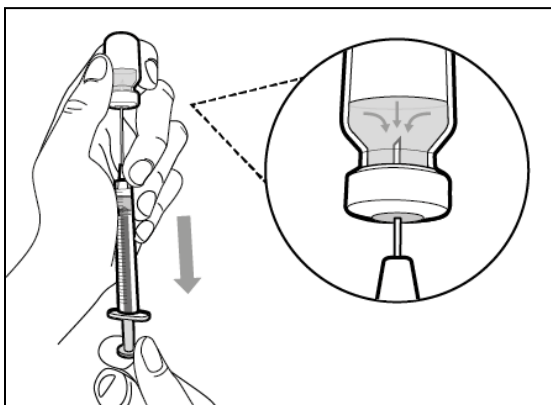


- Utrzymując igłę wewnątrz fiolki obrócić fiolkę do góry dnem.



- Trzymając igłę skierowaną ku górze nacisnąć tłok strzykawki i wprowadzić całe powietrze ze strzykawki **ponad powierzchnię roztworu leku.**
- Utrzymywać nacisk palca na tłok strzykawki.
- **Nie** wprowadzać powietrza do roztworu, ponieważ to może spowodować powstanie pęcherzyków powietrza w leku lub jego spienienie.

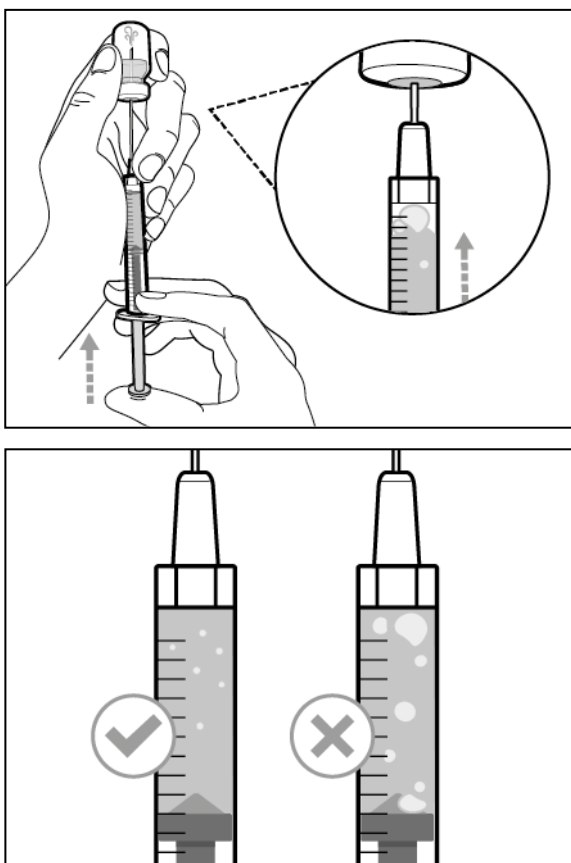
Krok 5. Pobrać lek do strzykawki



- Obniżyć końcówkę igły tak, by znajdowała się **w roztworze leku**.
- Trzymając strzykawkę skierowaną do góry powoli odciągać tłok **napelniając strzykawkę lekiem** do objętości większej niż dawka **leku** przepisana przez lekarza.
- **Trzymać mocno tłok** upewniając się, że nie dojdzie do jego przesunięcia w poprzednie położenie.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.

Ważne: Jeśli przepisana dawka jest większa niż ilość leku Hemlibra znajdująca się w fiolce, **należy pobrać cały lek** i dalej postępować zgodnie ze wskazówkami w części „Podanie leku z kilku fiolek”.

Krok 6. Usunąć pęcherzyki powietrza



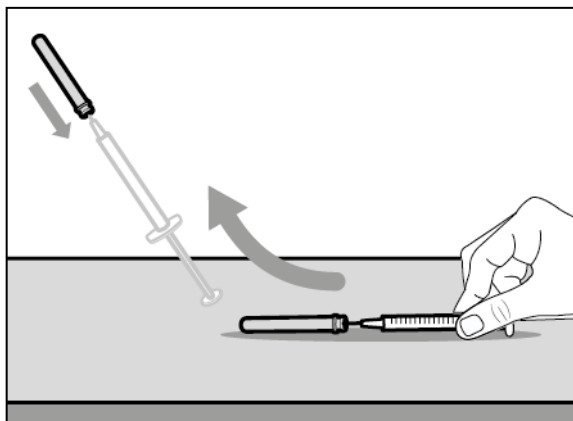
- Trzymając igłę wewnątrz fiolki sprawdzić, czy w strzykawce nie znajdują się duże pęcherzyki powietrza. Duże pęcherzyki powietrza mogą zmniejszyć dawkę otrzymanego leku.
- **Usunąć większe pęcherzyki powietrza** delikatnie **opukując** palcami cylinder strzykawki do chwili, gdy pęcherzyki powietrza przesuną się ku górze. Przesunąć zakończenie igły **ponad roztwór leku** i delikatnie popchnąć tłok do góry wypychając pęcherzyki powietrza ze strzykawki.
- Jeśli ilość roztworu znajdująca się w strzykawce jest teraz taka sama lub mniejsza niż przepisana dawka, przesunąć zakończenie igły tak, by znajdowało się ono **wewnątrz roztworu** i powoli **odciągnąć** tłok, aż w strzykawce znajdzie się ilość leku **większa niż przepisana dawka**.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.
- Należy powtórzyć te czynności do czasu usunięcia wszystkich większych pęcherzyków powietrza.

Uwaga: Przed przejściem do kolejnych kroków należy sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się wystarczająca ilość leku do podania dawki. Jeśli nie można pobrać całego leku, należy odwrócić fiolkę do pozycji pionowej dnem do dołu i pobrać pozostałą ilość roztworu.

 **Nie** używać igły do pobierania roztworu jako igły do wstrzyknięcia leku, ponieważ może to spowodować ból i krwawienie.

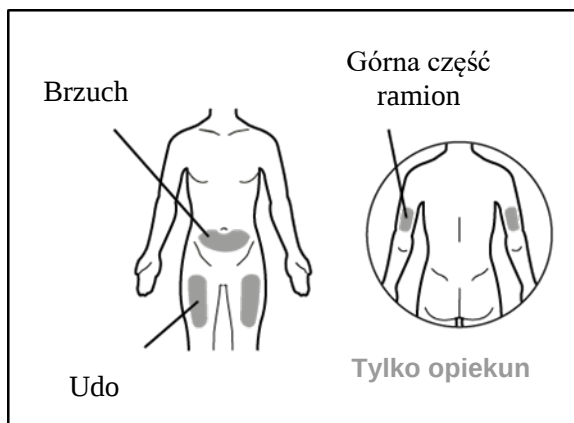
2. PODANIE

Krok 7. Nalożyć osłonkę na igłę do pobierania roztworu



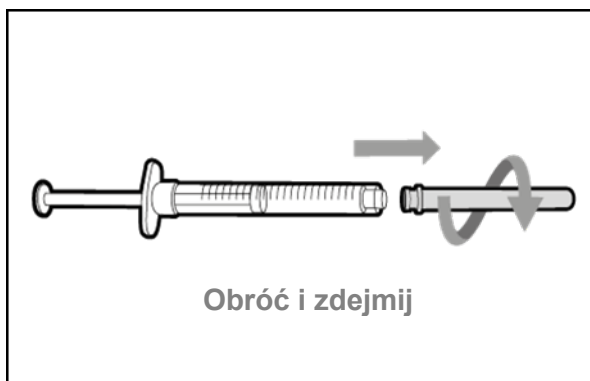
- Wyjąć strzykawkę z igłą do pobierania roztworu z fiolki.
- **Jedną ręką wsunąć** igłę do pobierania roztworu do osłonki i **podnieść do góry**, aby osłonka opadła na igłę.
- Następnie **jedną ręką** docisnąć osłonkę igły do pobierania roztworu w kierunku strzykawki, zabezpieczając się w ten sposób przed przypadkowym zakłuciem igłą.

Krok 8. Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia



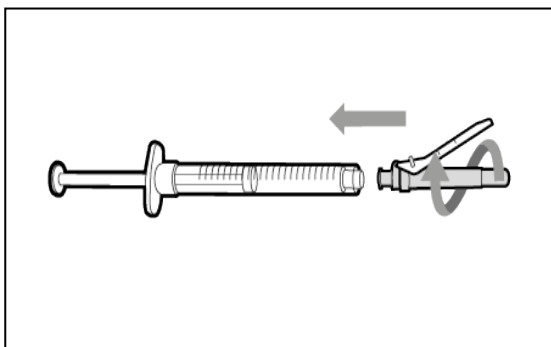
- Wybrać i **oczyszczyć** miejsce wstrzyknięcia wacikiem (chusteczką) nasączonym(ą) alkoholem.

Krok 9. Odłączyć strzykawkę od zużytej igły do pobierania leku



- Odłączyć strzykawkę od zużytej igły do pobierania roztworu obracając igłę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie pociągając.
- Wyrzucić zużytą igłę do pobierania leku do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

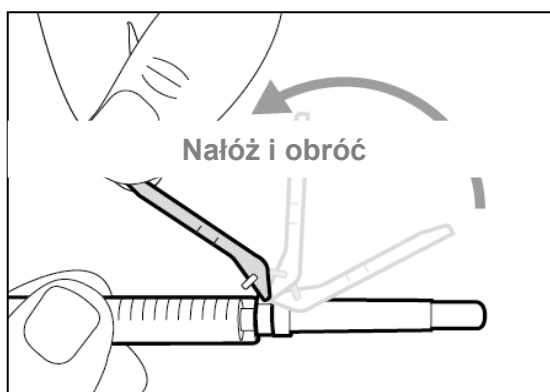
Krok 10. Połączyć igłę do wstrzykiwania ze



strzykawką

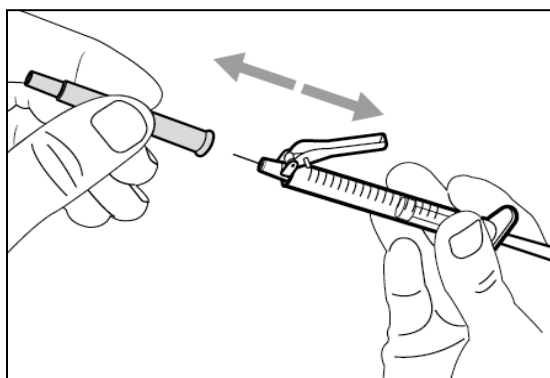
- Nałożyć igłę do wstrzykiwania na strzykawkę i obrócić ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do chwili, gdy będzie dobrze zamocowana.

Krok 11. Odsunąć nakładkę ochronną



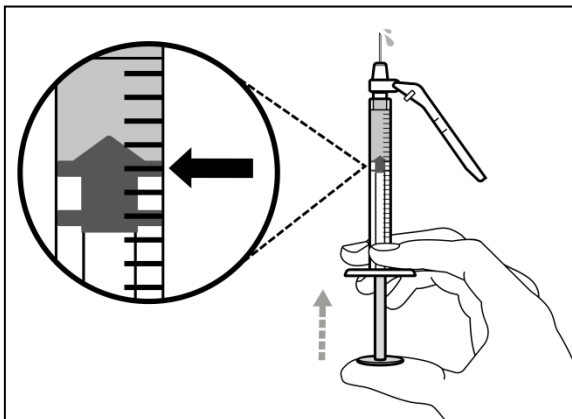
- Odsunąć nakładkę ochronną od igły przesuwając ją w **kierunku** cylindra strzykawki.

Krok 12. Zdjąć osłonkę z igły do wstrzykiwania



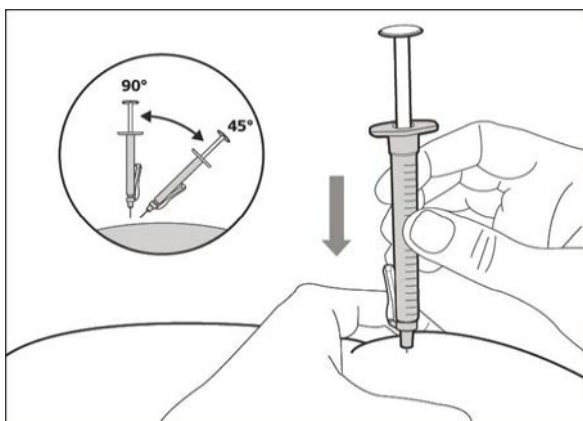
- **Ostrożnie** zdjąć osłonkę z igły do wstrzykiwania **bezpośrednio** ze strzykawki.
- Wyrzucić osłonkę do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.
- Nie dotykać igły i uważać, by końcówka igły nie dotknęła jakiegokolwiek powierzchni.
- Po usunięciu osłonki z igły do wstrzyknięć lek znajdujący się w strzykawce musi zostać podany w ciągu 5 minut.

Krok 13. Wyrównać tłok do wskazania na podziałce odpowiadającego przepisanej dawce



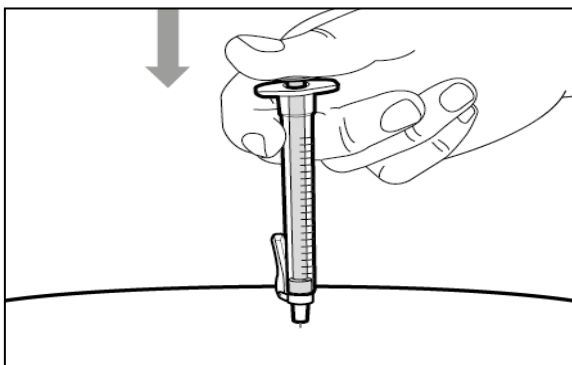
- Trzymając strzykawkę igłą skierowaną do góry, powoli nacisnąć tłok, aż zrówna się on z poziomem przepisanej dawki.
- **Należy sprawdzić dawkę**, upewniając się, że górna obręcz tłoka znajduje się w jednej linii z oznaczeniem na strzykawce wskazującym przepisaną dawkę.

Krok 14. Wstrzyknięcie podskórne



- Uchwycić fałd skóry w miejscu wybranym na wstrzyknięcie i włożyć igłę w fałd skóry pod kątem **od 45° do 90°** szybkim, zdecydowanym ruchem. **Nie trzymać, ani nie naciskać** tłoka podczas wprowadzania igły pod skórę.
- Utrzymując strzykawkę w ustalonej pozycji puścić trzymaną skórę w miejscu wstrzyknięcia leku.

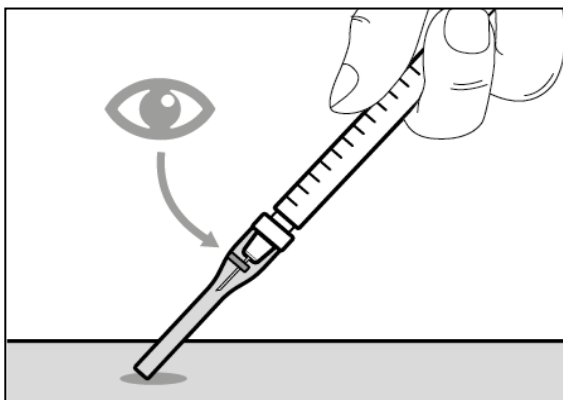
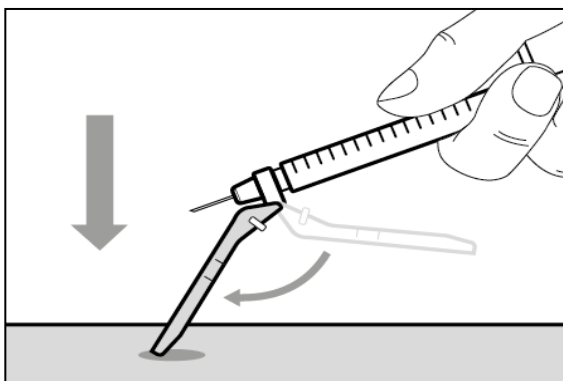
Krok 15. Wstrzyknąć lek



- Powoli wstrzyknąć cały lek delikatnie naciskając tłok strzykawki do samego końca.
- Wyjąć igłę ze strzykawki z miejsca wstrzykiwania leku pod takim kątem, pod jakim została wprowadzona.

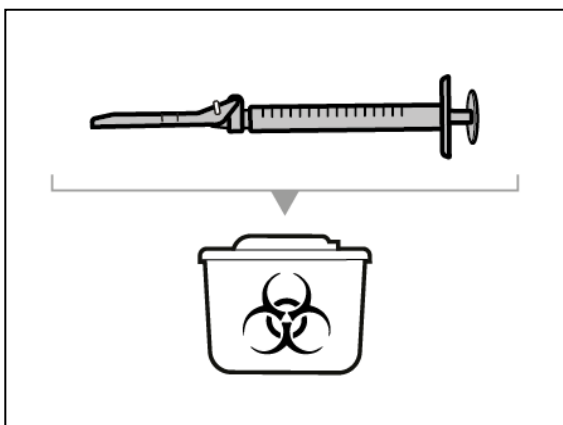
3. USUWANIE

Krok 16. Schować igłę w nakładce zabezpieczającej



- Przesunąć nakładkę zabezpieczającą do przodu w stronę igły o 90°.
- **Trzymając strzykawkę jedną ręką docisnąć nakładkę zabezpieczającą** o powierzchnię roboczą szybkim, zdecydowanym ruchem aż będzie słyszalne „kliknięcie”.
- Jeśli nie będzie słychać „kliknięcia”, należy sprawdzić wzrokowo, czy igła jest w całości pokryta przez nakładkę zabezpieczającą.
- Należy zawsze trzymać palce z dala od nakładki zabezpieczającej i igły.
- **Nie** odłączać igły do wstrzyknięcia od strzykawki.

Krok 17. Wyrzucić strzykawkę i igłę

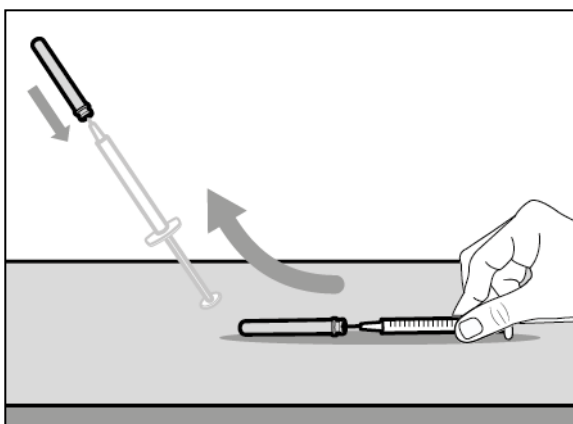


- Włożyć zużyte igły i strzykawki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów bezpośrednio po użyciu. Dalsze informacje, patrz część „Usuwanie leku i materiałów niezbędnych do jego wstrzyknięcia”.
- **Nie** starać się zdejmować zużytej igły do wstrzyknięcia ze zużytej strzykawki.
- **Nie** nakładać ponownie osłonki na igłę do wstrzyknięcia.
- **Ważne:** Pojemnik do utylizacji ostrych odpadów należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, igły i strzykawki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów lub odpornego na przebicia.

Podanie leku z kilku fiolek

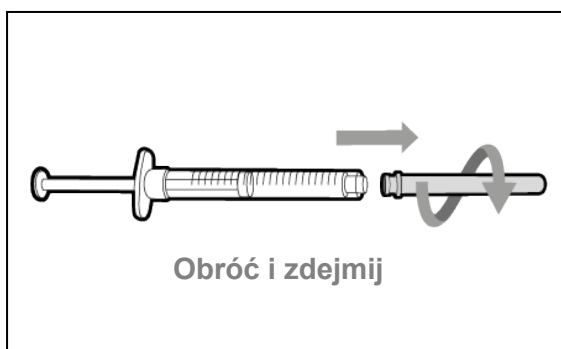
Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiołki do podania przepisanej przez lekarza dawki leku, po pobraniu leku z pierwszej fiołki opisanym w kroku 5 należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją. Należy użyć nowej igły do pobrania leku z każdej fiołki.

Krok A. Nalożyć osłonkę na igłę do pobierania roztworu leku



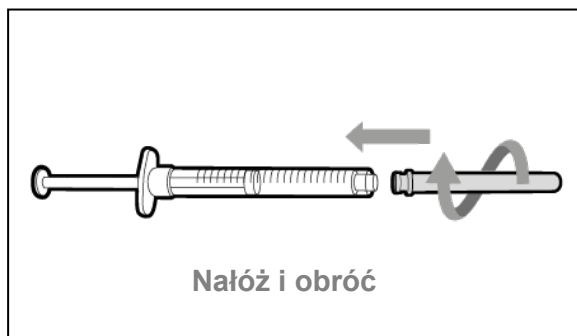
- Wyjąć strzykawkę z igłą do pobierania roztworu z fiołki.
- **Jedną ręką wsunąć** igłę do pobierania roztworu do osłonki i **podnieść do góry**, aby osłonka opadła na igłę.
- Następnie **jedną ręką** docisnąć osłonkę igły do pobierania leku w kierunku strzykawki, zabezpieczając się w ten sposób przed przypadkowym zakłuciem igłą.

Krok B. Odlączyć strzykawkę od zużytej igły do pobierania leku



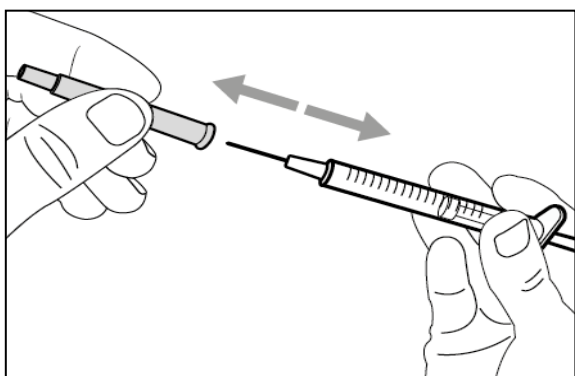
- Odlączyć strzykawkę od zużytej igły do pobierania roztworu obracając igłę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie pociągając.
- Wyrzucić zużytą igłę do pobierania leku do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

Krok C. Przymocować strzykawkę do nowej igły z filtrem do pobierania leku z fiolki



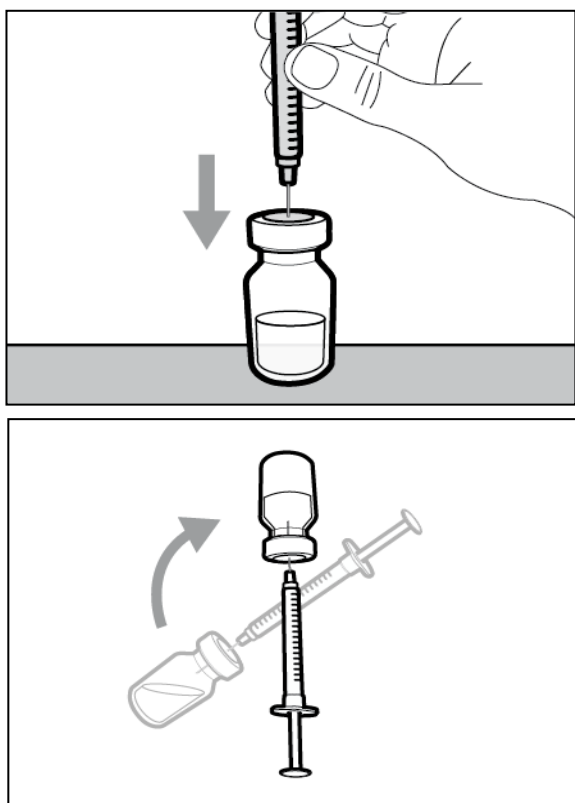
- Na tę samą strzykawkę należy nałożyć nową igłę do pobierania roztworu, a następnie obracać ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do momentu, gdy będzie w pełni połączona ze strzykawką.
- Powoli odciągnąć tłok strzykawki i wprowadzić do strzykawki trochę powietrza.

Krok D. Zdjąć osłonkę z igły do pobierania roztworu leku

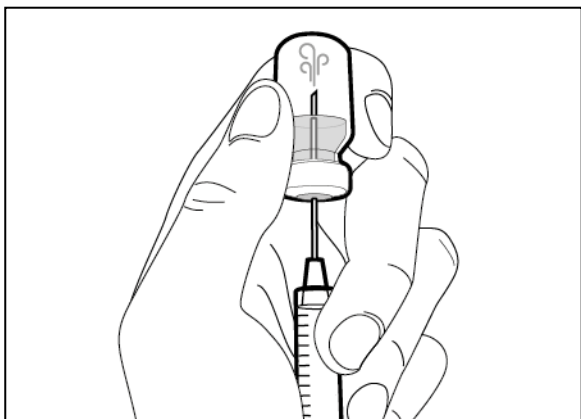


- Trzymać strzykawkę za cylinder kierując zakończenie igły ku górze.
- Ostrożnie zdjąć osłonkę z igły do pobierania leku trzymając ją z dala od ciała. **Nie wyrzucać osłonki.** Po pobraniu leku konieczne będzie ponowne założenie osłonki na igłę do pobierania roztworu.
- **Nie** dotykać igły.

Krok E. Wstrzyknąć powietrze do fiolki

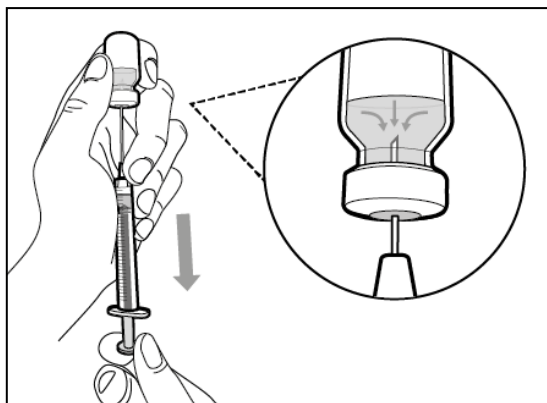


- Postawić nową fiolkę na płaskiej powierzchni roboczej i wbić nową igłę do pobierania leku do fiolki przebijając środek gumowej zatyczki fiolki.
- Utrzymując igłę wewnątrz fiolki obrócić fiolkę do góry dnem.



- Trzymając igłę skierowaną ku górze nacisnąć tłok strzykawki i wprowadzić całe powietrze ze strzykawki **ponad powierzchnię roztworu**.
- Utrzymywać nacisk palca na tłok strzykawki.
- **Nie** wprowadzać powietrza do roztworu, ponieważ to może spowodować powstanie pęcherzyków powietrza w leku lub jego spienienie.

Krok F. Pobrać lek do strzykawki



- Obniżyć końcówkę igły tak, by znajdowała się **w roztworze**.
- Trzymając strzykawkę skierowaną do góry powoli odciągać tłok **napelniając strzykawkę lekiem** do objętości większej niż dawka **leku** przepisana przez lekarza.
- **Trzymać mocno tłok** upewniając się, że nie dojdzie do jego przesunięcia w poprzednie położenie.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.

Uwaga: Przed przejściem do kolejnych kroków należy sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się wystarczająca ilość leku do podania dawki. Jeśli nie można pobrać całego leku, należy odwrócić fiolkę do pozycji pionowej dnem do dołu i pobrać pozostałą ilość roztworu.

⚠ Nie używać igły do pobierania roztworu w celu wstrzyknięcia leku, ponieważ może to spowodować takie objawy, jak ból i krwawienie.

Powtarzać kroki od A do F przy każdej kolejnej fiołce do czasu, gdy w strzykawce znajdzie się taka ilość leku, która jest większa od ilości leku właściwej dla przepisanej dawki. Po zakończeniu pobierania, zostawić igłę wewnątrz fiołki i powrócić do Kroku 6 „Usunąć pęcherzyki powietrza”. Kontynuować zgodnie z instrukcją w kolejnych krokach.

Łącznik fiolki z filtrem
Opcja
(do pobrania leku z fiolki do strzykawki)



Instrukcja użycia
Hemlibra
Wstrzyknięcia
Fiolka(i) zawierająca(e) pojedynczą dawkę leku

Należy przeczytać, zrozumieć i stosować się do Instrukcji użycia przed wykonaniem wstrzyknięcia leku Hemlibra. Przed pierwszym podaniem leku osoba z fachowego personelu medycznego pokaże pacjentowi jak prawidłowo przygotować, odmierzyć i wstrzyknąć dawkę leku Hemlibra. W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do fachowego personelu medycznego.

Ważne informacje:

Nie należy stosować tej instrukcji korzystając z igły do pobierania roztworu leku Hemlibra z fiolki. Ta instrukcja dotyczy wyłącznie stosowania łącznika fiolki.

- **Nie** wstrzykiwać leku samodzielnie, ani nie wstrzykiwać leku pacjentowi przed odpowiednim przeszkoleniem przez fachowy personel medyczny.
- Należy sprawdzić, czy pudełko kartonowe i fiolka są opatrzone nazwą Hemlibra.
- Przed otwarciem fiolki należy przeczytać etykietę fiolki, aby upewnić się, że jest to prawidłowe stężenie leku do podania przepisanej dawki. Pacjent może potrzebować więcej niż 1 fiolki do podania sobie prawidłowej dawki.
- Sprawdzić termin ważności na pudełku i etykiecie fiolki. **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął.
- **Użyć fiolki tylko jeden raz.** Po wstrzyknięciu dawki leku należy wyrzucić wszelkie niezużyte resztki leku Hemlibra pozostające w fiolce. **Nie** należy zachowywać resztek leku pozostających w fiolce na później.
- **Używać tylko tych strzykawek, łączników fiolek i igieł do wstrzyknięć, które zalecił lekarz.**
- **Używać strzykawek, łączników fiolek i igieł do wstrzyknięć tylko jeden raz. Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, łączniki fiolek, strzykawki i igły.**
- Jeśli przepisana dawka przekracza 2 ml, konieczne będzie wykonanie więcej niż jednego podskórnego wstrzyknięcia leku Hemlibra; należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania wskazówek dotyczących podawania leku.
- Lek Hemlibra wstrzykiwać wyłącznie podskórnie.

Przechowywanie fiolek z lekiem Hemlibra:

- Przechowywać fiolkę w lodówce (2°C – 8°C). **Nie** zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w oryginalnym pudełku w celu ochrony leku przed światłem.
- Po wyjęciu z lodówki nieotwarte fiolki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) przez okres do 7 dni. Po okresie przechowywania w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można z powrotem włożyć do lodówki. Całkowity czas przechowywania poza lodówką i w temperaturze pokojowej nie powinien przekroczyć 7 dni.
- Należy wyrzucić fiolki, które były przechowywane w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 7 dni lub znajdowały się w temperaturze powyżej 30°C.
- Fiolki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Fiolkę wyjąć z lodówki 15 minut przed użyciem i odstawić, aby osiągnęła temperaturę pokojową (poniżej 30°C) przed przygotowaniem wstrzyknięcia.
- **Nie** wstrząsać fiolką.

Przechowywanie łączników fiolek, igieł i strzykawek:

- Łącznik fiolki, igła do wstrzyknięć i strzykawka powinny być suche.
- Łącznik fiolki, igłę do wstrzyknięć i strzykawkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

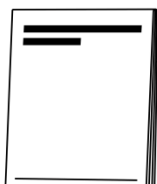
Sprawdzenie leku i materiałów do wstrzyknięcia:

- Należy zgromadzić wszystkie wymienione niżej materiały niezbędne do przygotowania i wykonania wstrzyknięcia.
- **Sprawdzić** termin ważności podany na pudełku, na etykiecie fiolki i na wymienionych niżej materiałach. **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął.
- **Nie** używać fiolki, jeśli:
 - lek jest mętny lub przebarwiony.
 - lek zawiera cząstki.
 - brakuje kapsla pokrywającego gumową zatyczkę.
- Obejrzeć materiały pod kątem ewentualnych uszkodzeń. **Nie** używać, jeśli wydają się uszkodzone lub jeśli zostały upuszczone na podłogę.
- Materiały umieścić na czystej, dobrze oświetlonej, płaskiej powierzchni roboczej.

W pudełku znajduje się:

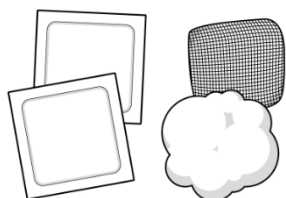


- **Fiolka z lekiem**



- **Instrukcja użycia leku Hemlibra**

Do opakowania z lekiem nie dołączono:



- **Waciki (chusteczki) nasączone alkoholem**

Uwaga: Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki, aby podać przepisaną dawkę, należy użyć nowego wacika nasączonego alkoholem przy każdej fiolce.

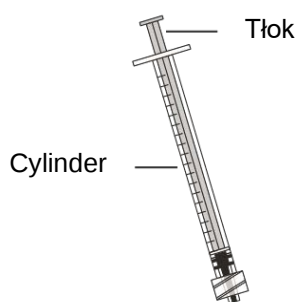
- **Gaza**
- **Wacik bawełniany**



- **Łącznik fiolki z filtrem** (do połączenia z górną częścią fiolki).

Uwaga: Łącznik jest używany do pobierania leku z fiolki i przeniesienia go do strzykawki. Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki, aby podać przepisaną dawkę, należy użyć nowego łącznika fiolki przy każdej fiolce.

⚠ Nie wprowadzać igły do wstrzyknięć do łącznika fiolki.

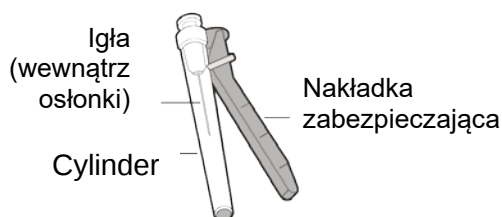


- **Strzykawka z tłokiem ograniczającym martwą przestrzeń w strzykawce (LDS)**

Ważne:

- Do wstrzyknięcia leku w ilości do 1 ml należy użyć **strzykawki LDS o pojemności 1 ml**
- Do wstrzyknięcia leku w ilości powyżej 1 ml należy użyć **strzykawek LDS o pojemności 2 lub 3 ml**.

Uwaga: Nie używać strzykawek LDS o pojemności 2 lub 3 ml do podania dawek nieprzekraczających 1 ml.

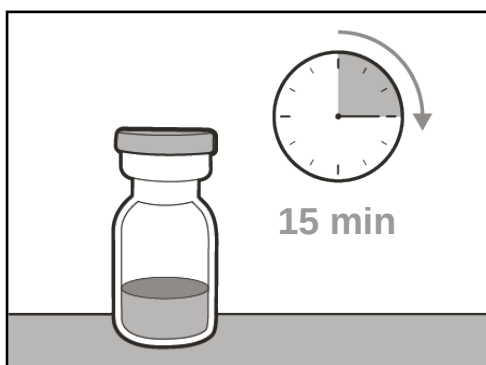


- **Igła do wstrzyknięć z nakładką zabezpieczającą** (do wstrzyknięcia leku).
- **Nie** wprowadzać igły do wstrzyknięć do łącznika fiolki, ani nie używać igły do wstrzyknięć w celu pobrania leku z fiolki.



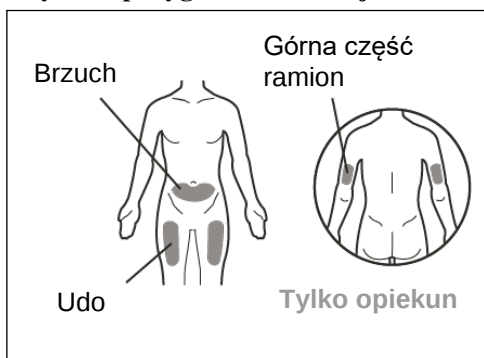
- **Pojemnik na ostre odpady**

Przygotowanie:



- Przed użyciem należy odczekać około 15 minut, aby fiolka(i) osiągnęła(y) temperaturę pokojową odstawiając ją (je) na czystą, płaską powierzchnię z dala od bezpośredniego działania światła słonecznego.
- **Nie** należy ogrzewać fiolek w żaden inny sposób.
- Starannie **umyć ręce** wodą z mydłem.

Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia:



- Oczyszczyć wybrane miejsce wstrzyknięcia wacikiem (chusteczką) nasączonym(a) alkoholem.
- Oczekać 10 sekund aż skóra wyschnie.
- **Nie** dotykać, nie osuszać suszarką ani nie dmuchać na oczyszczoną skórę przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Lek można wstrzyknąć w:

- Udo (przednią, środkową część).
- Brzuch, z wyjątkiem okolicy w promieniu 5 cm od pępka.
- Zewnętrzną powierzchnię górnej części ramion (tylko, jeśli wstrzyknięcie będzie wykonywane przez opiekuna).
- Za każdym razem należy wstrzykiwać lek w inne miejsce, oddalone od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia o co najmniej 2,5 cm.
- **Nie** należy wstrzykiwać leku w miejsca, które mogą być podrażniane przez pasek lub gumkę w talii.
- **Nie** wstrzykiwać leku w znamiona, blizny, siniaki lub miejsca, gdzie skóra jest bolesna, zaczerwieniona, stwardniała lub skaleczona.

Przygotowanie strzykawki do wstrzyknięcia leku:

- Po wypełnieniu strzykawki lekiem, należy natychmiast wykonać wstrzyknięcie.
- Po zdjęciu osłonki igły do wstrzyknięć, lek znajdujący się w strzykawce należy wstrzyknąć pod skórę w ciągu 5 minut.
- **Nie** dotykać odsłoniętych igieł i nie kłaść ich na powierzchni roboczej po zdjęciu osłonki.
- **Nie** używać strzykawki, jeśli igła zetknęła się z jakąkolwiek powierzchnią.

Ważne informacje po wstrzyknięciu:

- **Jeśli w miejscu wstrzyknięcia leku pojawiają się krople krwi można ucisnąć miejsce wstrzyknięcia jałowym wacikiem bawełnianym lub gazą przez co najmniej 10 sekund aż do czasu, gdy krwawienie ustanie.**
- Jeśli wystąpi wylew podskórny (małe miejsce krwawienia pod skórą), można również przyłożyć pojemnik z lodem wywierając niewielki ucisk. Jeśli krwawienie nie ustanie, należy skontaktować się z fachowym personelem medycznym.
- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia po wstrzyknięciu leku.

Usuwanie leku i materiałów niezbędnych do jego wstrzyknięcia:

Ważne: Należy zawsze przechowywać pojemnik na ostre odpady poza zasięgiem dzieci.

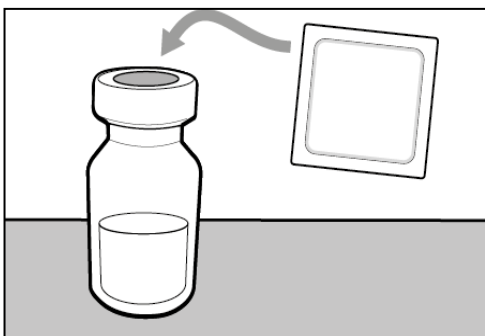
- Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, łączniki fiolek, igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpady lub pojemnika odpornego na przebicie.
- Bezpośrednio po użyciu należy włożyć zużyte łączniki fiolek, igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpady. **Nie** wyrzucać żadnych osłonek, fiolek, igieł i strzykawek luzem do domowego pojemnika na odpady
- Jeśli pacjent nie posiada pojemnika na ostre odpady może wykorzystać domowy pojemnik na odpadki, który:
 - jest wykonany z wytrzymałego plastiku.
 - może być szczelnie zamknięty, ma pokrywę odporną na przebicie, uniemożliwiającą przekłucie przez ostre przedmioty.
 - jest stabilnie umocowany podczas użycia.
 - jest szczelny dla płynów.
 - posiada odpowiednie oznakowanie z ostrzeżeniem przed niebezpiecznymi odpadami znajdującymi się wewnątrz pojemnika.
- Gdy pojemnik na ostre odpady jest prawie pełny, należy postępować zgodnie z lokalnymi wskazówkami dotyczącymi prawidłowego sposobu wyrzucania pojemnika na ostre odpady.
- **Nie** wyrzucać pojemnika na ostre odpady do domowego pojemnika na odpadki, chyba, że pozwalają na to lokalnie obowiązujące wytyczne. **Nie** należy ponownie wykorzystywać zużytego pojemnika na ostre odpady.

1. PRZYGOTOWANIE

Krok 1. Zdjąć kapsel z fiolki i oczyścić górną powierzchnię zatyczki

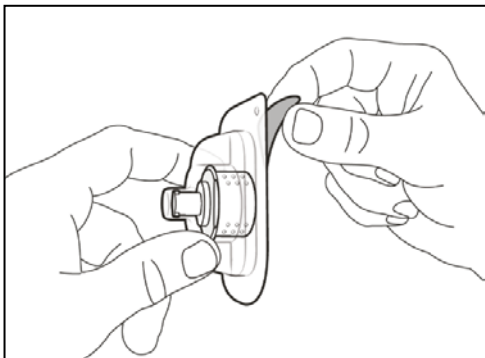


- Zdjąć kapsel z fiolki (fiolek).
- Wyrzucić kapsel (kapsle) do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

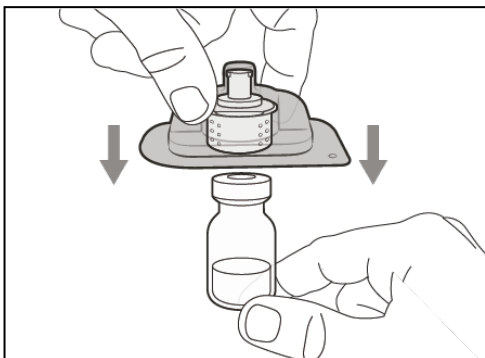


- Oczyścić górną powierzchnię zatyczki fiolki (fiolek) wacikiem (chusteczką) nasączonym(a) alkoholem.

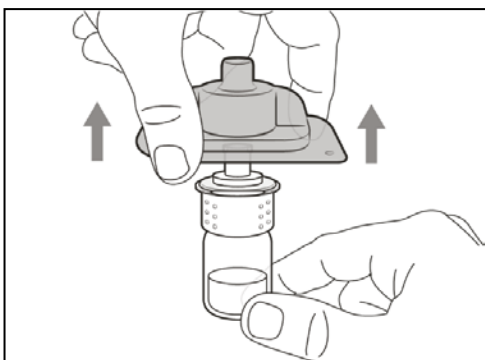
Krok 2. Nałożyć łącznik fiolki na fiolkę



- Zerwać tylną warstwę zabezpieczającą, aby otworzyć opakowanie.
- ⚠ **Nie** wyjmować łącznika fiolki z przezroczystego plastikowego opakowania.

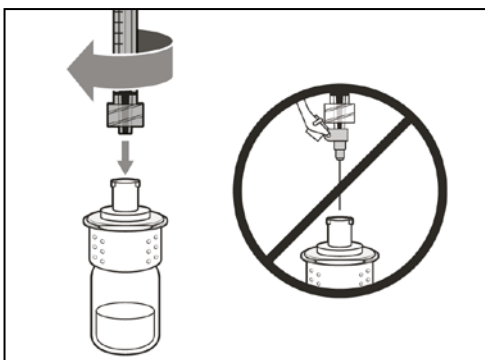


- Mocno wcisnąć plastikowe opakowanie z łącznikiem fiolki nakładając go na fiolkę aż do usłyszenia „kliknięcia”.



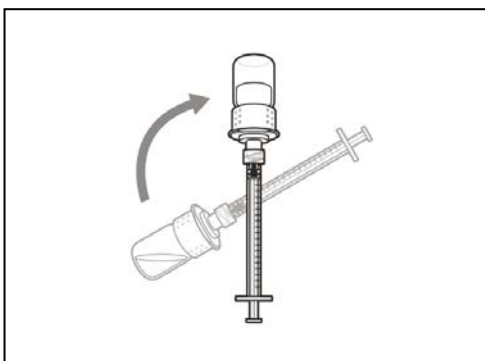
- Zdjąć i wyrzucić plastikowe opakowanie
- **Nie** dotykać końcówki łącznika fiolki.

Krok 3. Połączyć strzykawkę z łącznikiem fiolki

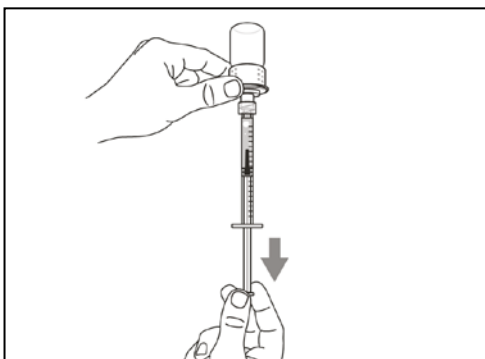


- **Zdjąć osłonkę strzykawki** (jeśli jest to wymagane).
- **Nacisnąć, a następnie obracać strzykawkę na łączniku fiolki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara** do momentu, gdy będzie ona w pełni połączona.
- **Nie** wprowadzać igły do wstrzyknięcia do łącznika fiolki.

Krok 4. Pobrać lek do strzykawki



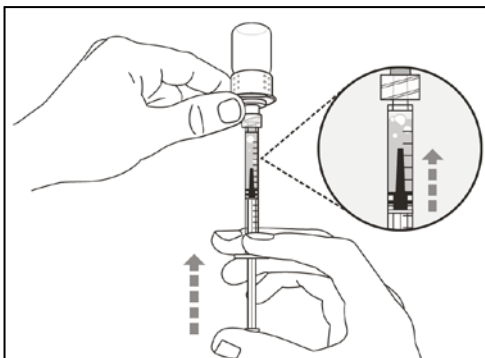
- Utrzymując łącznik fiolki połączony ze strzykawką obrócić fiolkę do góry dnem.



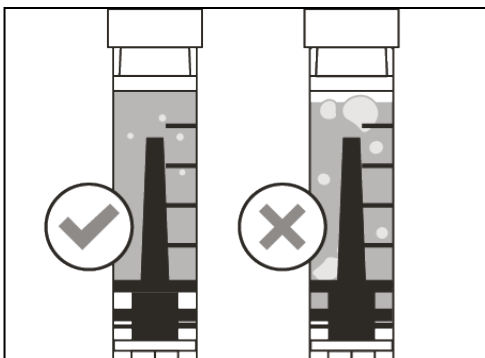
- Trzymając strzykawkę skierowaną ku górze, powoli odciągać tłok **napelniając strzykawkę lekiem** do objętości większej niż dawka **leku** przepisana przez lekarza.
- **Trzymać mocno tłok** upewniając się, że nie dojdzie do jego przesunięcia w poprzednie położenie.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.

Ważne: Jeśli przepisana dawka jest większa niż ilość leku Hemlibra znajdująca się w fiolce, **należy pobrać cały lek** i dalej postępować zgodnie ze wskazówkami w części „**Podanie leku z kilku fiolek**”.

Krok 5. Usunąć pęcherzyki powietrza



- Trzymając fiolkę połączoną ze strzykawką **sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się duże pęcherzyki powietrza**. Duże pęcherzyki powietrza mogą zmniejszyć dawkę otrzymanego leku.

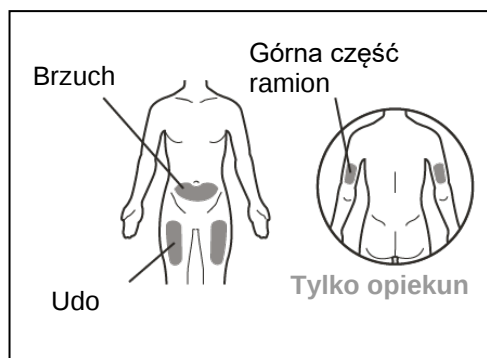


- **Usunąć większe pęcherzyki powietrza** delikatnie **opukując** palcami cylinder strzykawki do chwili, gdy pęcherzyki powietrza przesuną się ku górze strzykawki. **Powoli naciskać tłok**, aby wypchnąć duże pęcherzyki powietrza ze strzykawki.
- Jeśli ilość leku znajdująca się w strzykawce jest teraz taka sama lub mniejsza niż przepisana dawka, powoli odciągnąć tłok, aż w strzykawce znajdzie się ilość leku **większa niż przepisana dawka**.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.
- Należy powtórzyć te czynności do czasu usunięcia wszystkich większych pęcherzyków powietrza.

Uwaga: Przed przejściem do kolejnego kroku należy sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się wystarczająca ilość leku do podania dawki.

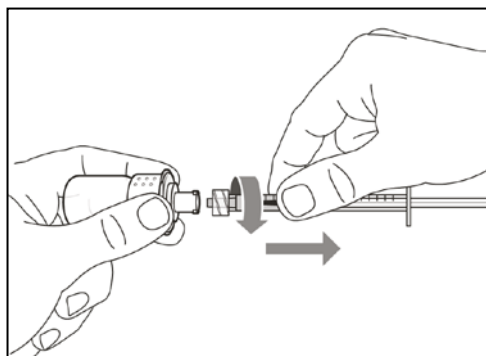
2. WSTRZYKNIĘCIE

Krok 6. Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia



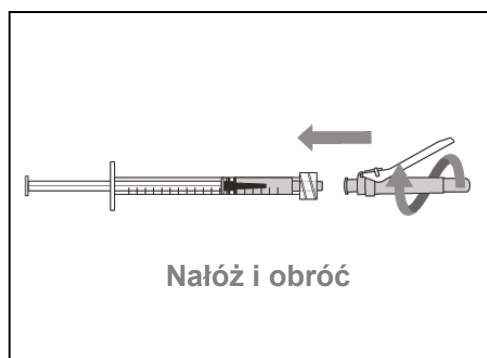
- Wybrać i **oczyszczyć** miejsce wstrzyknięcia wacikiem (chusteczką) nasączonym(ą) alkoholem.

Krok 7. Odlączyć strzykawkę od łącznika fiolki



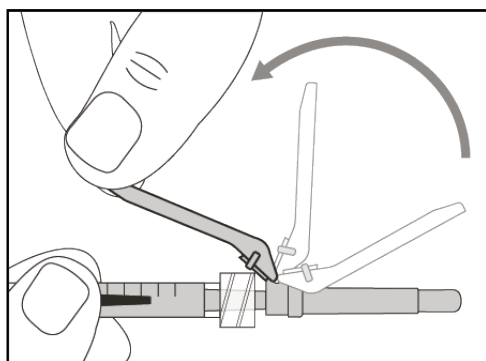
- Odlączyć strzykawkę od łącznika fiolki obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie pociągnąć.
- Wyrzucić zużytą fiolkę/łącznik fiolki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

Krok 8. Połączyć igłę do wstrzykiwania ze strzykawką



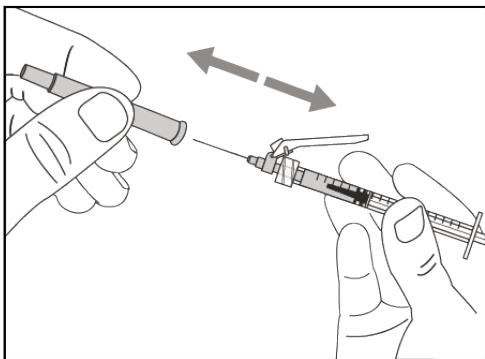
- Nałożyć igłę do wstrzyknięć na strzykawkę i obracać nią w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara aż zostanie w pełni połączona ze strzykawką.
- Nie** wprowadzać igły do wstrzyknięć do łącznika fiolki ani nie używać igły do wstrzyknięć, aby pobrać lek z fiolki.

Krok 9. Odsunąć nakładkę ochronną



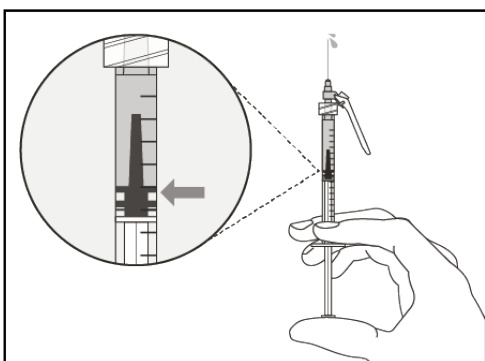
- Odsunąć nakładkę ochronną od igły przesuwając ją w kierunku cylindra strzykawki.

Krok 10. Zdjąć osłonkę z igły do wstrzykiwania



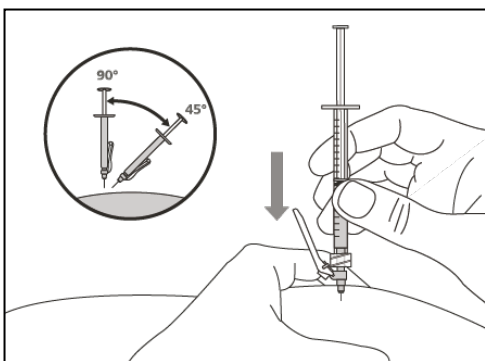
- **Ostrożnie** zdjąć osłonkę z igły do wstrzykiwania **bezpośrednio** ze strzykawki.
- Wyrzucić osłonkę do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.
- **Nie** dotykać końcówki igły i uważać, by końcówka igły nie dotknęła jakiegokolwiek powierzchni.
- Po usunięciu osłonki z igły do wstrzyknięć lek znajdujący się w strzykawce musi zostać podany w ciągu 5 minut.

Krok 11. Wyrównać tłok do wskazania na podziałce odpowiadającego przepisanej dawce



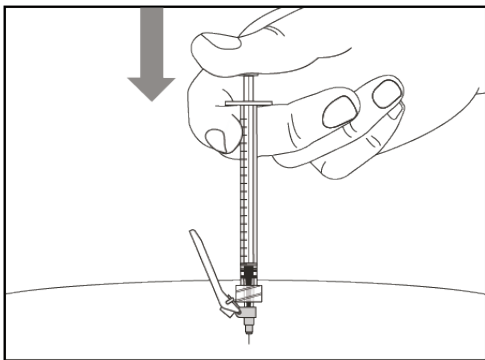
- Trzymając strzykawkę igłą skierowaną do góry, powoli nacisnąć tłok, aż zrówna się on z poziomem przepisanej dawki.
- **Należy sprawdzić dawkę**, upewniając się, że górna krawędź tłoka znajduje się w jednej linii z oznaczeniem na strzykawce wskazującym przepisaną dawkę.

Krok 12. Wstrzyknięcie podskórne



- Uchwycić fałd skóry w miejscu wybranym na wstrzyknięcie i włożyć igłę do końca w fałd skóry pod kątem **od 45° do 90°** szybkim, zdecydowanym ruchem. **Nie trzymać, ani nie naciskać** tłoka podczas wprowadzania igły pod skórę.
- Utrzymując strzykawkę w ustalonej pozycji puścić trzymaną skórę w miejscu wstrzyknięcia leku.

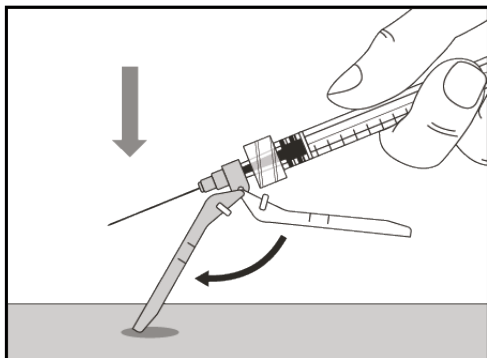
Krok 13. Wstrzyknąć lek



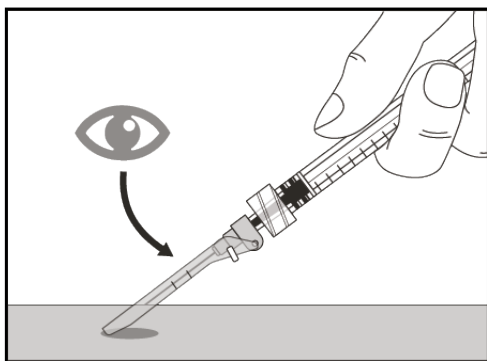
- Powoli wstrzyknąć cały lek delikatnie naciskając tłok strzykawki do samego końca.
- Wyjąć igłę ze strzykawką z miejsca wstrzykiwania leku pod takim kątem, pod jakim została wprowadzona.

3. USUWANIE

Krok 14. Schować igłę w nakładce zabezpieczającej

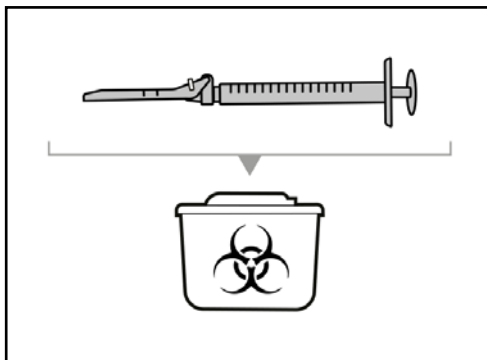


- Przesunąć nakładkę zabezpieczającą do przodu o 90° w kierunku przeciwnym niż cylinder strzykawki.
- **Trzymając strzykawkę jedną ręką docisnąć nakładkę zabezpieczającą** o powierzchnię roboczą szybkim, zdecydowanym ruchem aż będzie słyszalne „kliknięcie”.



- Jeśli nie będzie słychać „kliknięcia”, należy sprawdzić wzrokowo, czy igła jest w całości pokryta przez nakładkę zabezpieczającą.
- Należy zawsze trzymać palce za nakładką zabezpieczającą i z dala od igły.
- **Nie** odłączać igły do wstrzyknięć.

Krok 15. Wyrzucić igłę i strzykawkę

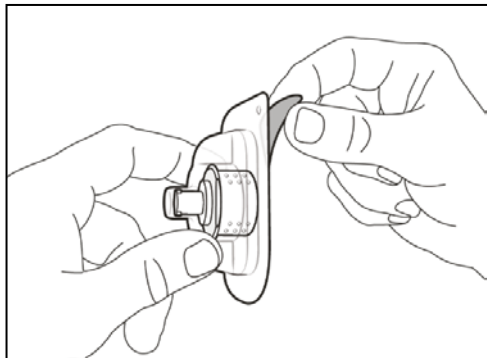


- Włożyć zużyte igły i strzykawki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów bezpośrednio po użyciu. Dalsze informacje, patrz część „Usuwanie leku i materiałów niezbędnych do jego wstrzyknięcia”.
- **Nie** starać się zdejmować zużytej igły do wstrzyknięć ze zużytej strzykawki.
- **Nie** nakładać ponownie osłonki na igłę do wstrzyknięć.
- **Ważne:** Pojemnik do utylizacji ostrych odpadów należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, łączniki fiolki, igły i strzykawki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów lub odpornego na przebicia.

Podanie leku z kilku fiolek

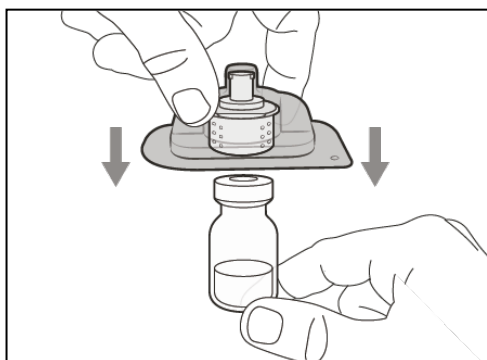
Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiołki do podania przepisanej przez lekarza dawki leku, po pobraniu leku z pierwszej fiołki opisanym w kroku 4 należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją. Do każdej fiołki należy użyć nowego łącznika fiołki.

Krok A. Nałożyć nowy łącznik fiołki na nową fiołkę

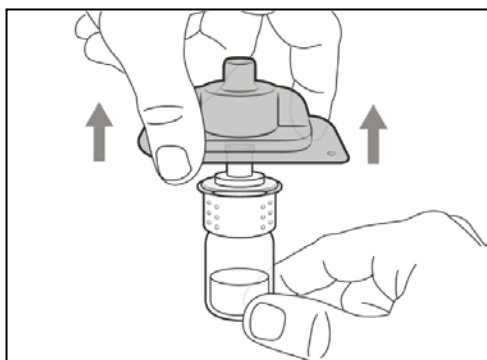


- Zerwać tylną warstwę zabezpieczającą, aby otworzyć opakowanie.

⚠ Nie wyjmować łącznika fiołki z przezroczystego plastikowego opakowania.

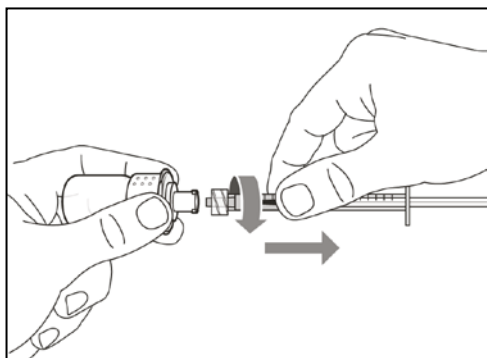


- Mocno wcisnąć plastikowe opakowanie z łącznikiem fiołki nakładając go na nową fiołkę aż do usłyszenia „kliknięcia”.



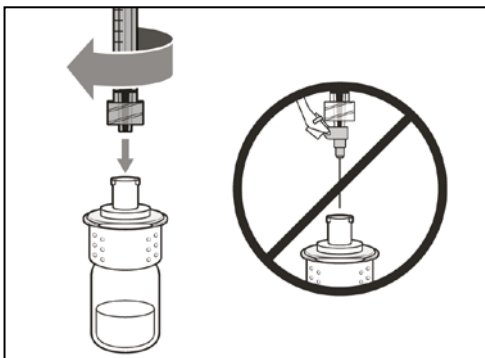
- Zdjąć i wyrzucić plastikowe opakowanie.
- **Nie** dotykać końcówki łącznika fiołki.

Krok B. Odlączyć strzykawkę od zużytego łącznika fiołki



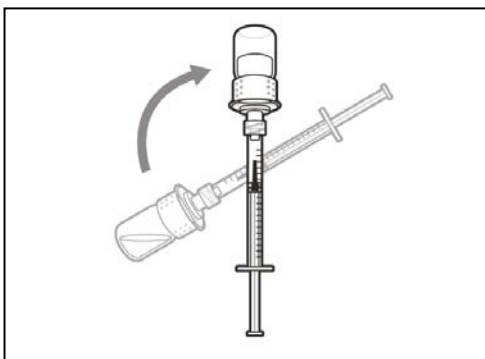
- Odlączyć strzykawkę od zużytego łącznika fiołki obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie pociągnąć.
- Wyrzucić użytą fiołkę/łącznik fiołki do pojemnika na ostre odpady.

Krok C. Połączyć strzykawkę z nowym łącznikiem fiolki

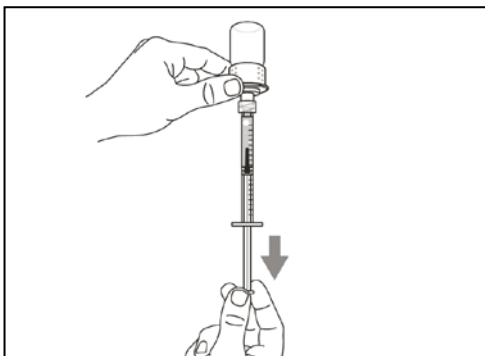


- Nacisnąć, a następnie obracać tę samą strzykawkę na nowym łączniku fiolki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, gdy będzie ona w pełni połączona.

Krok D. Pobrać lek do strzykawki



- Utrzymując łącznik fiolki połączony ze strzykawką obrócić fiolkę do góry dnem.



- Trzymając strzykawkę skierowaną ku górze, powoli odciągać tłok **napelniając strzykawkę lekiem** do objętości większej niż dawka **leku** przepisana przez lekarza.
- **Trzymać mocno tłok** upewniając się, że nie dojdzie do jego przesunięcia w poprzednie położenie.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.

Uwaga: Przed przejściem do kolejnego kroku należy sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się wystarczająca ilość leku do podania dawki.

Powtórzyć kroki od A do D z każdą kolejną fiolką aż do czasu, gdy w strzykawce znajdzie się taka ilość leku, która jest większa od ilości leku właściwej dla przepisanej dawki. Po zakończeniu pobierania, łącznik fiolki powinien pozostawać na fiolce i należy powrócić do Kroku 5 „Usunąć pęcherzyki powietrza”. Kontynuować zgodnie z instrukcją w kolejnych krokach.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań emicizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki lekarz przekaze pacjentowi Kartę dla Pacjenta oraz przewodnik (dla pacjentów oraz opiekunów) zawierające ważne informacje o bezpieczeństwie, z którymi należy się zapoznać. Kartę dla Pacjenta należy nosić przy sobie przez cały czas i okazywać ją osobom z fachowego personelu medycznego, farmaceucie lub pracownikom laboratorium, z którymi pacjent może mieć kontakt.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hemlibra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hemlibra
3. Jak stosować lek Hemlibra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hemlibra
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Hemlibra i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Hemlibra

Lek Hemlibra zawiera substancję czynną o nazwie „emicizumab”. Należy ona do grupy leków zwanych „przeciwciałami monoklonalnymi”. Przeciwciało monoklonalne to rodzaj białka, które rozpoznaje wybrane miejsca w organizmie i wiąże się z nimi.

W jakim celu stosuje się lek Hemlibra

Lek Hemlibra jest lekiem stosowanym do leczenia pacjentów w każdym wieku z hemofilią A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia):

- u których doszło do rozwoju inhibitorów VIII czynnika krzepnięcia
- u których nie doszło do rozwoju inhibitorów VIII czynnika krzepnięcia z:
 - ciężką postacią choroby (stężenie czynnika VIII we krwi jest mniejsze niż 1%)
 - umiarkowaną postacią choroby (stężenie czynnika VIII we krwi wynosi od 1% do 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.

Hemofilia A jest chorobą dziedziczną spowodowaną brakiem czynnika VIII, niezbędnej substancji wymaganej do krzepnięcia krwi i zatrzymania krwawienia.

Lek ten zapobiega krwawieniom lub zmniejsza liczbę epizodów krwawienia u osób ze wspomnianymi zaburzeniami.

U niektórych pacjentów z hemofilią A rozwijają się inhibitory czynnika VIII (przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII), które powstrzymują zastępczy czynnik VIII przed działaniem.

Jak działa lek Hemlibra

Lek Hemlibra naśladuje działanie brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest potrzebny do skutecznego krzepnięcia krwi. Lek Hemlibra nie ulega wpływowi inhibitorów czynnika VIII, ponieważ struktura leku różni się od czynnika VIII.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hemlibra

Kiedy nie stosować leku Hemlibra

- jeśli pacjent ma uczulenie na emicizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Hemlibra.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Hemlibra bardzo ważne jest, by porozmawiać z lekarzem o przyjmowaniu leków omijających (leki wspomagające krzepnięcie krwi, ale działające w inny sposób niż czynnik VIII). **Może okazać się, że leczenie środkami omijającymi będzie wymagać zmiany podczas stosowania leku Hemlibra.** Przykładem leków omijających jest „koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny” (aPCC) oraz „rekombinowany czynnik VIIa” (rFVIIa). Mogą wystąpić ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane, gdy aPCC jest stosowany u pacjentów otrzymujących lek Hemlibra.

Potencjalnie ciężkie działania niepożądane po zastosowaniu aPCC podczas leczenia lekiem Hemlibra

- **Zniszczenie krwinek czerwonych (mikroangiopatia zakrzepowa)**
 - Jest ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem.
 - U osób z mikroangiopatią zakrzepową tkanka wyściełająca naczynia krwionośne może zostać uszkodzona i może dojść do rozwoju zakrzepów w małych naczyniach krwionośnych. W pewnych przypadkach może to spowodować uszkodzenie nerek i (lub) innych narządów.
 - Należy zachować ostrożność w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia tego schorzenia (choroba ta występowała w przeszłości lub cierpi na nią członek rodziny) lub jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju tego schorzenia, takie jak cyklosporyna, chinina lub takrolimus.
 - Ważne jest, by znać objawy mikroangiopatii zakrzepowej, gdyby rozwinęła się ona u pacjenta (wykaz objawów, patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”).

Należy przerwać stosowanie leku Hemlibra i aPCC, i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent lub opiekun pacjenta zauważy jakiegokolwiek objawy mikroangiopatii zakrzepowej.

- **Zakrzepy krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)**

- W rzadkich przypadkach w naczyniach krwionośnych mogą utworzyć się zakrzepy krwi, które blokując naczynie krwionośne mogą stanowić zagrożenie życia.
- Ważne jest, by znać objawy, które mogą pojawić się w przypadku utworzenia się zakrzepów (wykaz objawów, patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”).

Należy przerwać stosowanie leku Hemlibra i aPCC, i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent lub opiekun pacjenta zauważy jakiegokolwiek z wymienionych objawów świadczących o pojawieniu się zakrzepów w naczyniach krwionośnych.

Pozostałe ważne informacje dotyczące leku Hemlibra

- **Tworzenie się przeciwciał (immunogenność)**

- Pacjent może zauważyć, że krwawienie nie jest kontrolowane za pomocą przepisanej dawki tego leku. Może to być spowodowane wytworzeniem się przeciwciał przeciwko temu lekowi.

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent lub jego opiekun zauważy nasilenie krwawienia. Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia, jeśli ten lek przestanie działać.

Dzieci poniżej 1 roku życia

U dzieci w wieku poniżej 1 roku układ krwionośny wciąż się rozwija. Jeśli pacjent ma mniej niż rok, lekarz może przepisać lek Hemlibra dopiero po dokładnym rozważeniu oczekiwanych korzyści i ryzyka związanego z używaniem tego produktu.

Lek Hemlibra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Stosowanie leków omijających podczas leczenia lekiem Hemlibra
 - **Przed rozpoczęciem stosowania leku Hemlibra należy porozmawiać z lekarzem i ściśle przestrzegać jego zaleceń dotyczących stosowania leku omijającego, a także zalecanej dawki i schematu dawkowania.** Hemlibra zwiększa zdolność krzepnięcia krwi. Z tego względu wymagana dawka leku omijającego może być mniejsza niż dawka stosowana wcześniej przed rozpoczęciem leczenia lekiem Hemlibra.
 - aPCC należy stosować **tylko, gdy** inne leczenie nie może być prowadzone. Jeśli stosowanie aPCC jest wymagane, należy porozmawiać z lekarzem w przypadku, gdy pacjent uważa, że potrzebuje dawki większej niż łącznie 50 jednostek/kg mc. aPCC. Więcej informacji o stosowaniu aPCC podczas leczenia lekiem Hemlibra, patrz punkt 2: „Potencjalnie ciężkie działania niepożądane po zastosowaniu aPCC podczas leczenia lekiem Hemlibra”.
 - Pomimo ograniczonego doświadczenia z jednoczesnym podawaniem leków przeciwfibrinowych z aPCC lub rFVIIa u pacjentów leczonych preparatem Hemlibra, należy pamiętać, że istnieje możliwość wystąpienia zdarzeń zakrzepowych przy użyciu środków przeciwfibrinowych podawanych dożylnie w połączeniu z aPCC lub rFVIIa.

Badania laboratoryjne

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leku Hemlibra przed wykonaniem wszelkich badań laboratoryjnych oceniających krzepnięcie krwi. Jest to konieczne, ponieważ lek Hemlibra we krwi może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, dając nieprecyzyjne wyniki.

Ciąża i karmienie piersią

- Należy stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcji) podczas leczenia lekiem Hemlibra oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniego wstrzyknięcia leku Hemlibra.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lekarz rozważy korzyści z przyjmowania leku Hemlibra dla pacjentki w odniesieniu do ryzyka dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

3. Jak stosować lek Hemlibra

Lek Hemlibra jest dostępny w fiolkach do jednorazowego użytku, w postaci roztworu gotowego do użycia, niewymagającego rozcieńczania.

Leczenie lekiem Hemlibra będzie rozpoczęte przez lekarza posiadającego kwalifikacje do leczenia pacjentów z hemofilią. Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dokumentacja leczenia

Po każdym zastosowaniu leku Hemlibra należy odnotować nazwę leku i numer serii.

Ile leku Hemlibra należy przyjąć

Dawka leku Hemlibra zależy od masy ciała pacjenta i lekarz prowadzący obliczy ilość (w mg) i odpowiadającą jej objętość leku Hemlibra (w ml), jaką należy wstrzyknąć:

- Schemat leczenia dawką nasycającą: Tydzień 1 do 4: Dawka wynosi 3 miligramy na każdy 1 kilogram masy ciała pacjenta, wstrzykiwana raz w tygodniu.
- Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi: Tydzień 5 i dalej: Dawka wynosi albo 1,5 miligrama na każdy 1 kilogram masy ciała pacjenta wstrzykiwana raz w tygodniu, 3 miligramy na każdy 1 kilogram masy ciała pacjenta wstrzykiwana co 2 tygodnie, albo 6 miligramów na każdy 1 kilogram masy ciała pacjenta wstrzykiwana co 4 tygodnie.

Decyzję o tym, czy zastosować dawkę podtrzymującą 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie czy 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie należy podjąć po konsultacji z lekarzem prowadzącym, a w odpowiednich przypadkach, z opiekunem pacjenta.

Przygotowując całkowitą objętość leku do wstrzyknięcia **nie należy** łączyć leku Hemlibra o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w jednej strzykawce.

Ilość roztworu Hemlibra podana w każdym wstrzyknięciu nie może być większa niż 2 ml.

Jak lek Hemlibra jest podawany

Jeśli lek Hemlibra jest wstrzykiwany przez pacjenta lub jego opiekuna, należy uważnie przeczytać i stosować się do „Instrukcji użycia” zawartej w punkcie 7.

- Lek Hemlibra jest podawany we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie).
- Lekarz lub pielęgniarka pokażą pacjentowi jak wstrzykiwać lek Hemlibra.
- Po przeszkoleniu pacjent powinien być w stanie wstrzykiwać lek w domu samodzielnie lub z pomocą opiekuna.
- Aby prawidłowo wprowadzić igłę pod skórę należy wolną ręką ująć fałd skóry w czystym miejscu wybranym do wstrzyknięcia. Ujęcie skóry w fałd jest istotne, aby upewnić się, że igła zostanie wprowadzona pod skórę (w tkankę tłuszczową), ale nie głębiej (do mięśnia). Wstrzyknięcie leku do mięśnia może spowodować dyskomfort.
- Należy przygotować i wykonać wstrzyknięcie w czystych i niezakaźnych warunkach, stosując „aseptyczną technikę wstrzyknięcia”. Więcej informacji na ten temat udzieli lekarz prowadzący lub pielęgniarka.

Gdzie wstrzykiwać lek Hemlibra

- Lekarz pokaże pacjentowi, które miejsca na ciele są odpowiednie do wstrzyknięcia leku Hemlibra.
- Zalecane miejsca podawania wstrzyknięć to: przednia część talii (dolna część brzucha), zewnętrzna powierzchnia ramion lub przednia powierzchnia ud. Lek należy wstrzykiwać tylko w zalecane miejsca.
- Przy każdym wstrzyknięciu należy wybrać inne miejsce na ciele niż miejsce ostatniego wstrzyknięcia.
- Nie należy wykonywać wstrzyknięcia w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna, stwardniała bądź w miejsca pokryte znamionami lub bliznami.
- Jeśli stosowany jest lek Hemlibra, jakiegokolwiek inny lek wstrzykiwany pod skórę powinien zostać podany w inne miejsce.

Użycie strzykawek i igieł

- Do pobrania roztworu Hemlibra z fiolki i wstrzyknięcia go pod skórę są używane strzykawka, igła z filtrem o średnicy 5 mikrometrów do pobierania roztworu z fiolki lub łącznik fiolki z filtrem o średnicy 5 mikrometrów i igła do wstrzykiwania.
- Strzykawki, igły z filtrem do pobierania roztworu lub łącznik fiolki z filtrem i igły do wstrzykiwania nie są dołączone do opakowania. Więcej informacji, patrz punkt 6 „Materiały potrzebne do podania leku Hemlibra niedołączone do opakowania z lekiem”.
- Należy pamiętać, by do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, którą po jednorazowym użyciu należy wyrzucić.
- Do wstrzyknięcia roztworu Hemlibra o objętości nieprzekraczającej 1 ml należy użyć strzykawki o pojemności 1 ml.
- Do wstrzyknięcia roztworu Hemlibra o objętości większej niż 1 ml i nieprzekraczającej 2 ml należy użyć strzykawki o pojemności 2 do 3 ml.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Hemlibra może być stosowany u młodzieży i dzieci w każdym wieku.

- Dziecko może samodzielnie wstrzykiwać sobie ten lek po uzyskaniu zgody lekarza prowadzącego i rodzica lub opiekuna dziecka. Samodzielne wstrzykiwanie leku przez dzieci w wieku poniżej 7 lat nie jest zalecane.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Hemlibra

Jeśli pacjent użyje większej ilości leku Hemlibra niż powinien, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Jest to spowodowane ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Należy zawsze stosować lek Hemlibra dokładnie tak, jak powiedział lekarz, a w razie wątpliwości poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Pominięcie zastosowania leku Hemlibra

- Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć lek według ustalonego schematu, należy wstrzyknąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, zanim nadejdzie dzień przyjęcia kolejnej dawki. Następnie, należy wstrzykiwać lek zgodnie z planem. Nie należy wstrzykiwać dwóch dawek tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W razie wątpliwości jak postąpić, należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Przerwanie stosowania leku Hemlibra

Nie należy przerywać stosowania leku Hemlibra bez porozumienia z lekarzem. Po przerwaniu stosowania leku Hemlibra pacjent może nie być chroniony przed krwawieniem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem aPCC podczas leczenia lekiem Hemlibra

Należy przerwać stosowanie leku Hemlibra i aPCC, i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent lub opiekun pacjenta zauważą którykolwiek z następujących objawów:

- **Zniszczenie krwinek czerwonych (mikroangiopatia zakrzepowa):**
 - splątanie, osłabienie, obrzęk rąk i nóg, zażółcenie skóry i oczu, nieokreślony ból brzucha lub pleców, nudności, wymioty lub zmniejszone oddawanie moczu – te objawy mogą być oznakami mikroangiopatii zakrzepowej.
- **Zakrzep krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe):**
 - obrzęk, ucieplenie, ból lub zaczerwienienie – te objawy mogą być oznakami zakrzepu krwi w żyłę zlokalizowanej blisko powierzchni skóry.
 - ból głowy, drętwienie twarzy, ból lub obrzęk oczu lub zaburzenia widzenia – te objawy mogą być oznakami zakrzepu krwi w żyłę zlokalizowanej w oczodole.
 - szernienie skóry – ten objaw może być oznaką ciężkiego uszkodzenia tkanki skórnej.

Inne działania niepożądane podczas stosowania leku Hemlibra

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, swędzenie, ból)
- ból głowy
- ból stawów

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- gorączka
- bóle mięśni
- biegunka
- swędząca wysypka lub pokrzywka
- wysypka skórna

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- zniszczenie krwinek czerwonych (mikroangiopatia zakrzepowa)
- zakrzep krwi w żyłę wewnątrczaszkową (zakrzepica zatoki jamistej)
- ciężkie uszkodzenie skóry (martwica skóry)
- zakrzep krwi w żyłę przebiegającą w pobliżu powierzchni skóry (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych)
- obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła i (lub) trudności w połykaniu lub pokrzywka wraz z trudnościami w oddychaniu, które sugerują obrzęk naczynioruchowy
- utrata skuteczności lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowane leczenie
- reakcja alergiczna

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Hemlibra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki nieotwarte fiolki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) przez okres do 7 dni. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można z powrotem włożyć do lodówki. Całkowity czas przechowywania leku w temperaturze pokojowej nie powinien przekraczać 7 dni.

Należy wyrzucić fiolki, które były przechowywane w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 7 dni lub były narażone na działanie temperatur powyżej 30°C.

Po przeniesieniu zawartości fiolki do strzykawki lek Hemlibra należy natychmiast zużyć. Nie wkładać strzykawki z roztworem do lodówki.

Przed podaniem leku należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek lub przebarwień. Roztwór powinien być bezbarwny do lekko żółtego. Nie używać leku w razie stwierdzenia, że roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

Wszystkie niezaużyte ilości roztworu leku należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hemlibra

- Substancją czynną leku jest emicizumab. Każda fiolka leku Hemlibra zawiera 60 mg (0,4 ml w stężeniu 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml w stężeniu 150 mg/ml), 150 mg (1 ml w stężeniu 150 mg/ml) lub 300 mg (2 ml w stężeniu 150 mg/ml) emicizumabu.
- Pozostałe składniki to: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Hemlibra i co zawiera opakowanie

Lek Hemlibra jest roztworem do wstrzykiwań. Jest płynem w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego.

Każde opakowanie z lekiem Hemlibra zawiera 1 szklaną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Materiały potrzebne do podania leku Hemlibra niedołączone do opakowania z lekiem

Do pobrania roztworu z fiolki do strzykawki i podania go pod skórę potrzebna jest strzykawka, igła z filtrem do pobierania roztworu lub łącznik fiolki z filtrem i igła do wstrzyknięć (patrz punkt 7, „Instrukcja użycia”).

Strzykawki

- **Strzykawka o pojemności 1 ml:** Przezroczysta strzykawka polipropylenowa lub poliwęglanowa z zakończeniem typu Luer-lock, podziałką co 0,01 ml, **lub**
- **Strzykawka o pojemności od 2 do 3 ml:** Przezroczysta strzykawka polipropylenowa lub poliwęglanowa z zakończeniem typu Luer-lock, podziałką co 0,1 ml.

Uwaga: Korzystając z łącznika fiolki z filtrem należy używać strzykawek z tłokiem ograniczającym martwą przestrzeń w strzykawce (ang. *Low Dead Space*, LDS).

Wyroby do pobierania roztworu i igły

- **Igła z filtrem do pobierania roztworu leku z fiolki:** Igła wykonana ze stali nierdzewnej, z zakończeniem typu Luer-lock, o grubości 18 G i długości 35 mm (1½"), zawierająca filtr o średnicy 5 mikrometrów oraz najlepiej z połowicznie stępionym zakończeniem, **lub**
- **Łącznik fiolki z filtrem:** Łącznik wykonany z polipropylenu z zakończeniem typu Luer-lock, z wbudowanym filtrem o średnicy 5 mikrometrów, pasujący do szyjki fiolki o zewnętrznej średnicy 15 mm **oraz**
- **Igła do wstrzyknięć:** Igła wykonana ze stali nierdzewnej z zakończeniem typu Luer-lock, o grubości 26 G (dopuszczalny zakres: 25-27 G) i długości zalecanej 9 mm (3/8") lub maksymalnie 13 mm (½"), najlepiej posiadająca zabezpieczenie typowe dla igły bezpiecznej.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Deutschland

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

7. Instrukcja użycia

Igła z filtrem do pobrania roztworu

Opcja

(do pobrania leku z fiolki do strzykawki)



Instrukcja użycia

Hemlibra

Wstrzyknięcia

Fiolka(i) zawierająca(e) pojedynczą dawkę leku

Należy przeczytać, zrozumieć i stosować się do Instrukcji użycia przed wykonaniem wstrzyknięcia leku Hemlibra. Przed pierwszym podaniem leku osoba z fachowego personelu medycznego pokaże pacjentowi jak prawidłowo przygotować, odmierzyć i wstrzyknąć dawkę leku Hemlibra. W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do fachowego personelu medycznego.

Ważne informacje:

Nie należy stosować tej instrukcji korzystając z łącznika fiolki w celu pobrania leku Hemlibra z fiolki. Ta instrukcja dotyczy wyłącznie stosowania igły do pobierania roztworu.

- **Nie** wstrzykiwać leku samodzielnie, ani nie wstrzykiwać leku pacjentowi przed odpowiednim przeszkoleniem przez fachowy personel medyczny.
- Należy sprawdzić, czy pudełko kartonowe i fiolka są opatrzone nazwą Hemlibra.
- Przed otwarciem fiolki należy przeczytać etykietę fiolki, aby upewnić się, że jest to prawidłowe stężenie leku do podania przepisanej dawki. Pacjent może potrzebować więcej niż 1 fiolki do podania sobie prawidłowej dawki.
- Sprawdzić termin ważności na pudełku i etykiecie fiolki. **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął.
- **Użyć fiolki tylko 1 raz.** Po wstrzyknięciu dawki leku należy wyrzucić wszelkie nieużyte resztki leku Hemlibra pozostające w fiolce. Nie należy zachowywać resztek leku pozostających w fiolce na później.
- **Używać tylko tych strzykawek, igieł do pobierania roztworu i igieł do wstrzyknięć, które zalecił lekarz.**
- **Używać strzykawek, igieł do pobierania roztworu i igieł do wstrzyknięć tylko 1 raz. Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, strzykawki i igły.**
- Jeśli przepisana dawka przekracza 2 ml, konieczne będzie wykonanie więcej niż jednego (1) podskórnego wstrzyknięcia leku Hemlibra; należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania wskazówek dotyczących podawania leku.
- Lek wstrzykiwać wyłącznie podskórnie.

Przechowywanie fiolek z lekiem Hemlibra:

- Przechowywać fiolkę w lodówce (2°C – 8°C). **Nie** zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w oryginalnym pudełku w celu ochrony leku przed światłem.
- Po wyjęciu z lodówki nieotwarte fiolki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) przez okres do 7 dni. Po okresie przechowywania w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można z powrotem włożyć do lodówki. Całkowity czas przechowywania poza lodówką i w temperaturze pokojowej nie powinien przekroczyć 7 dni.
- Należy wyrzucić fiolki, które były przechowywane w temperaturze pokojowej dłużej niż 7 dni lub znajdowały się w temperaturze powyżej 30°C.
- Fiolki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Fiolkę wyjąć z lodówki 15 minut przed użyciem i odstawić, aby osiągnęła temperaturę pokojową (poniżej 30°C) przed przygotowaniem wstrzyknięcia.
- **Nie** wstrząsać fiolką.

Przechowywanie igieł i strzykawek:

- Igła do pobierania roztworu, igła do wstrzyknięć i strzykawka powinny być suche.
- Igłę do pobierania roztworu, igłę do wstrzyknięć i strzykawkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Sprawdzenie leku i materiałów do wstrzyknięcia:

- Należy zgromadzić wszystkie wymienione niżej materiały niezbędne do przygotowania i wykonania wstrzyknięcia.
- **Sprawdzić** termin ważności podany na pudełku, na etykiecie fiolek i na wymienionych niżej materiałach. **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął.
- **Nie** używać fiolek, jeśli:
 - lek jest mętny lub przebarwiony.
 - lek zawiera cząstki.
 - brakuje kapsla pokrywającego gumową zatyczkę.
- Obejrzeć materiały pod kątem ewentualnych uszkodzeń. Nie używać, jeśli wydają się uszkodzone lub jeśli zostały upuszczone na podłogę.
- Materiały umieścić na czystej, dobrze oświetlonej, płaskiej powierzchni roboczej.

W pudełku znajduje się:

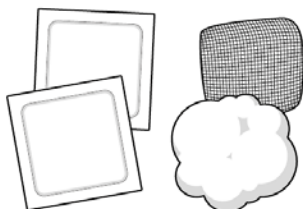


- **Fiolka z lekiem**



- **Instrukcja użycia leku Hemlibra**

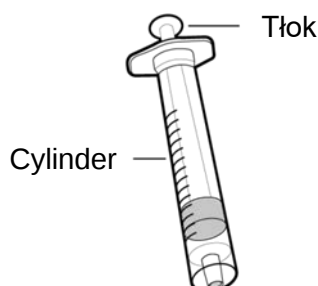
**Do opakowania z lekiem
nie dołączono:**



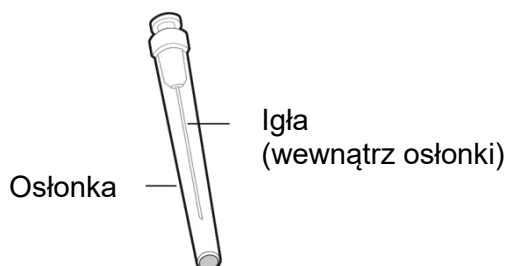
- **Waciki (chusteczki) nasączone alkoholem**

Uwaga: Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki, aby podać przepisaną dawkę, należy użyć nowego wacika nasączonego alkoholem przy każdej fiolce.

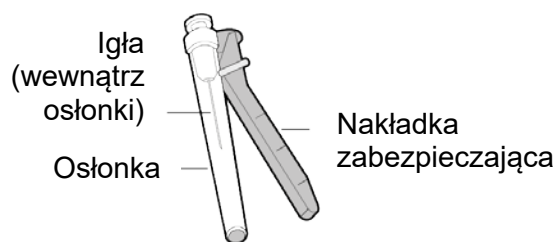
- **Gaza**
- **Wacik bawełniany**



- **Strzykawka**
- Do wstrzyknięć objętości nieprzekraczającej 1 ml należy użyć **strzykawki o pojemności 1 ml.**
- Do wstrzyknięć objętości pomiędzy 1 ml a 2 ml należy użyć **strzykawki o pojemności 2 ml lub 3 ml.**
- **Uwaga: Nie** używać strzykawki o pojemności 2 lub 3 ml dla dawek do 1 ml.



- **Igła z filtrem o średnicy 5 mikrometrów do pobierania roztworu, o grubości 18G**
- Uwaga:** jeśli do podania przepisanej dawki konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki, należy użyć nowej igły do pobierania roztworu z każdej fiolki.
- **Nie** używać igły do pobierania roztworu z fiolki w celu wstrzyknięcia leku.

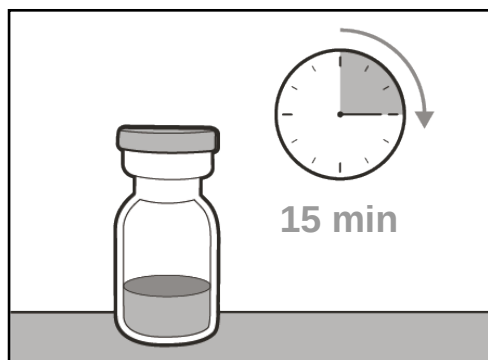


- **Igła do wstrzyknięć z nakładką zabezpieczającą** (do wstrzyknięcia leku).
- **Nie** używać igły do wstrzyknięć w celu pobrania leku z fiolki.



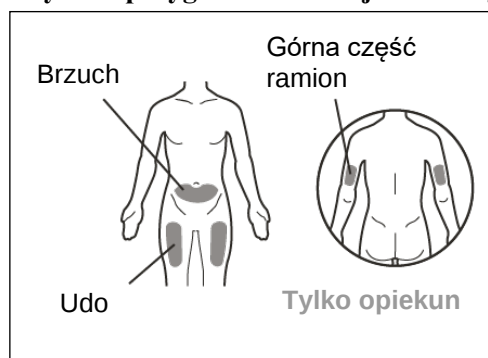
- **Pojemnik na ostre odpady**

Przygotowanie:



- Przed użyciem należy odczekać około 15 minut, aby fiołka(i) osiągnęła(y) temperaturę pokojową odstawiając ją (je) na czystą, płaską powierzchnię z dala od bezpośredniego działania światła słonecznego.
- Nie należy ogrzewać fiolek w żaden inny sposób.
- Starannie **umyć ręce** wodą z mydłem.

Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia:



- Oczyszczyć wybrane miejsce wstrzyknięcia wacikiem (chusteczką) nasączony(ą) alkoholem.
- Odczekać 10 sekund aż skóra wyschnie.
- **Nie** dotykać, nie osuszać suszarką ani nie dmuchać na oczyszczoną skórę przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Lek można wstrzyknąć w:

- Udo (przednią lub środkową część).
- Brzuch, z wyjątkiem okolicy w promieniu 5 cm od pępka.
- Zewnętrzną powierzchnię górnej części ramion (tylko, jeśli wstrzyknięcie będzie wykonywane przez opiekuna).

- Za każdym razem należy wstrzykiwać lek w inne miejsce, oddalone od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia o co najmniej 2,5 cm.
- **Nie** należy wstrzykiwać leku w miejsca, które mogą być podrażniane przez pasek lub gumkę w talii.
- **Nie** wstrzykiwać leku w znamiona, blizny, siniaki lub miejsca, gdzie skóra jest bolesna, zaczerwieniona, stwardniała lub skaleczona.

Przygotowanie strzykawki do wstrzyknięcia leku:

- Po wypełnieniu strzykawki lekiem, należy natychmiast wykonać wstrzyknięcie.
- Po zdjęciu osłonki igły do wstrzyknięć, lek znajdujący się w strzykawce należy wstrzyknąć pod skórę w ciągu 5 minut.
- **Nie** dotykać odsłoniętych igieł i nie kłaść ich na powierzchni roboczej po zdjęciu osłonki.
- **Nie** używać strzykawki, jeśli igła zetknęła się z jakąkolwiek powierzchnią.

Ważne informacje po wstrzyknięciu:

- **Jeśli w miejscu wstrzyknięcia leku pojawiają się krople krwi można ucisnąć miejsce wstrzyknięcia jałowym wacikiem bawełnianym przez co najmniej 10 sekund aż do czasu, gdy krwawienie ustanie.**
- Jeśli wystąpi wylew podskórny (małe miejsce krwawienia pod skórą), można również przyłożyć pojemnik z lodem wywierając niewielki ucisk. Jeśli krwawienie nie ustanie, należy skontaktować się z fachowym personelem medycznym.
- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia po wstrzyknięciu leku.

Usuwanie leku i materiałów niezbędnych do jego wstrzyknięcia:

Ważne: Należy zawsze przechowywać pojemnik na ostre odpady poza zasięgiem dzieci.

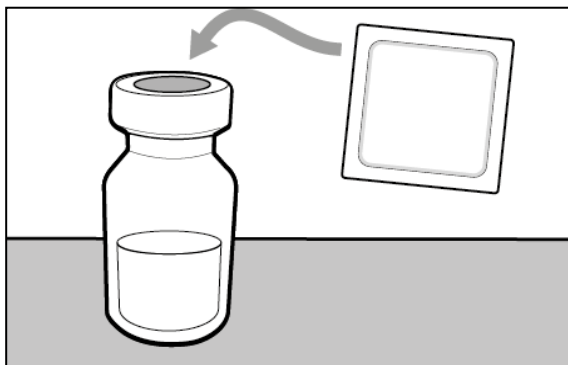
- **Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, łączniki fiolek, igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpady lub pojemnika odpornego na przebicia.** Bezpośrednio po użyciu należy włożyć zużyte igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpady. **Nie** wyrzucać żadnych osłonek, fiolek, igieł i strzykawek luzem do domowego pojemnika na odpady.
- Jeśli pacjent nie posiada pojemnika na ostre odpady może wykorzystać domowy pojemnik na odpadki, który:
 - jest wykonany z wytrzymałego plastiku.
 - może być szczelnie zamknięty, ma pokrywę odporną na przebicia, uniemożliwiającą przekłucie przez ostre przedmioty.
 - jest stabilnie umocowany podczas użycia.
 - jest szczelny dla płynów.
 - posiada odpowiednie oznakowanie z ostrzeżeniem przed niebezpiecznymi odpadami znajdującymi się wewnątrz pojemnika.
- Gdy pojemnik na ostre odpady jest prawie pełny, należy postępować zgodnie z lokalnymi wskazówkami dotyczącymi prawidłowego sposobu wyrzucania pojemnika na ostre odpady.
- **Nie** wyrzucać pojemnika na ostre odpady do domowego pojemnika na odpadki, chyba, że pozwalają na to lokalnie obowiązujące wytyczne. **Nie** należy ponownie wykorzystywać zużytego pojemnika na ostre odpady.

1. PRZYGOTOWANIE

Krok 1. Zdjąć kapsel z fiolki i oczyścić górną powierzchnię zatyczki

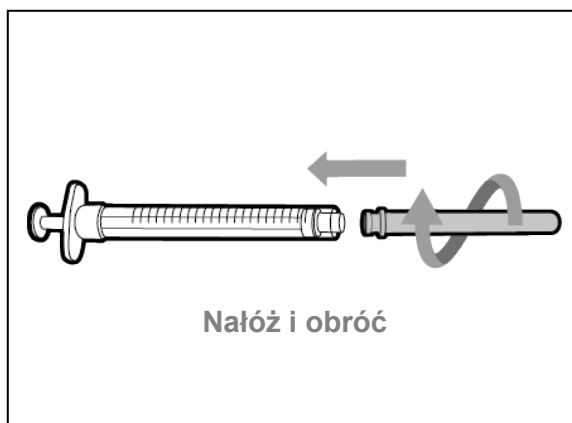


- Zdjąć kapsel z fiolki (fiolek).
- Wyrzucić kapsel (kapsle) do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

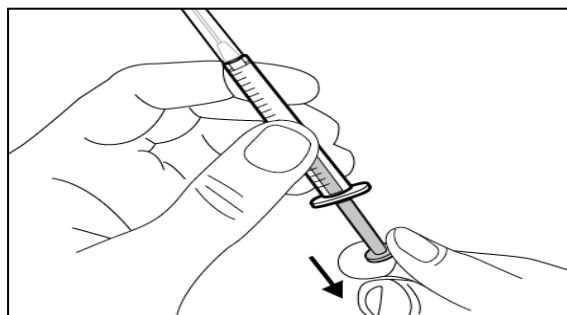


- Oczyścić górną powierzchnię zatyczki fiolki (fiolek) wacikiem (chusteczką) nasączonym(ą) alkoholem.

Krok 2. Przymocować do strzykawki igłę z filtrem do pobierania leku z fiolki

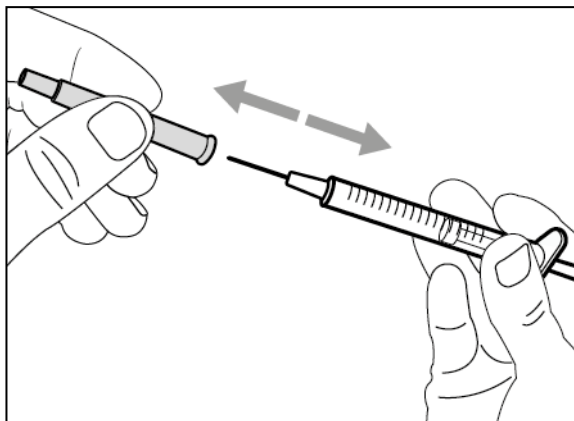


- Igłę z filtrem do pobierania roztworu należy nałożyć na strzykawkę, a następnie obracać w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do momentu, gdy będzie ona w pełni połączona ze strzykawką.



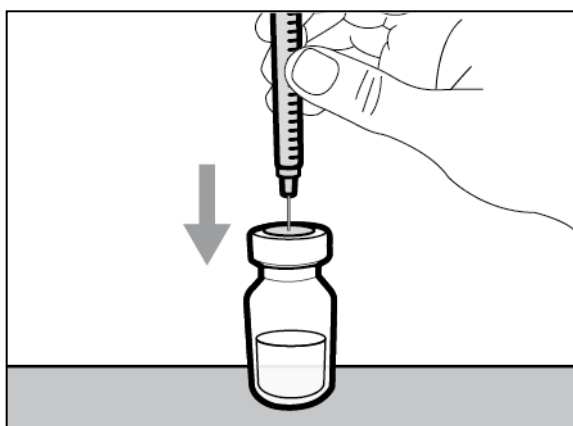
- Powoli odciągnąć tłok strzykawki i wprowadzić do strzykawki powietrze w takiej objętości, ile wynosi przepisana dawka leku.

Krok 3. Zdjąć osłonkę z igły do pobierania roztworu leku

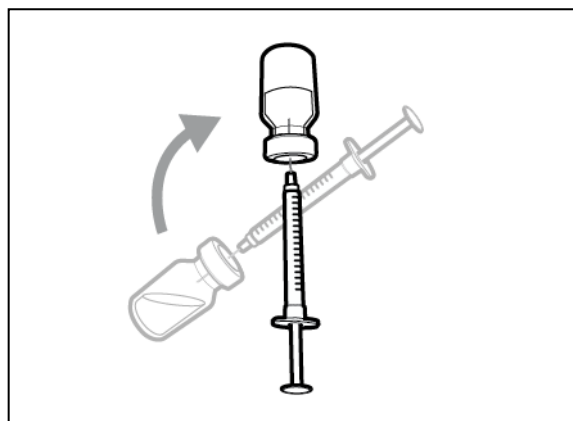


- Trzymać strzykawkę za cylinder kierując zakończenie igły ku górze.
- Ostrożnie zdjąć osłonkę z igły do pobierania leku trzymając ją z dala od ciała. **Nie wyrzucać osłonki. Odłożyć osłonkę igły na czystą płaską powierzchnię.** Po pobraniu leku konieczne będzie ponowne założenie osłonki na igłę do pobierania roztworu.
- **Nie** dotykać igły i nie odkładać jej na powierzchnię roboczą po zdjęciu osłonki.

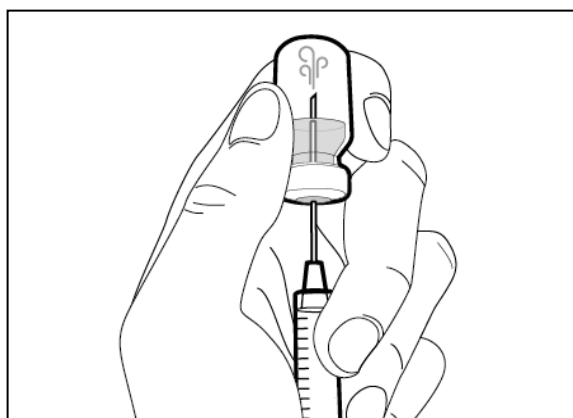
Krok 4. Wstrzyknąć powietrze do fiolki



- Postawić fiolkę na płaskiej powierzchni roboczej i wbić igłę do pobierania leku do fiolki przebijając środek gumowej zatyczki fiolki.

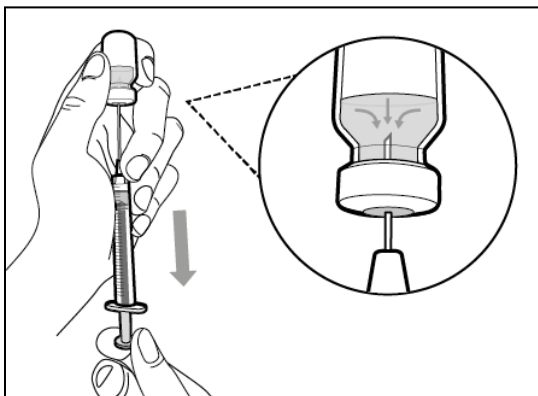


- Utrzymując igłę wewnątrz fiolki obrócić fiolkę do góry dnem.



- Trzymając igłę skierowaną ku górze nacisnąć tłok strzykawki i wprowadzić całe powietrze ze strzykawki **ponad powierzchnię roztworu leku.**
- Utrzymywać nacisk palca na tłok strzykawki.
- **Nie** wprowadzać powietrza do roztworu, ponieważ to może spowodować powstanie pęcherzyków powietrza w leku lub jego spienienie.

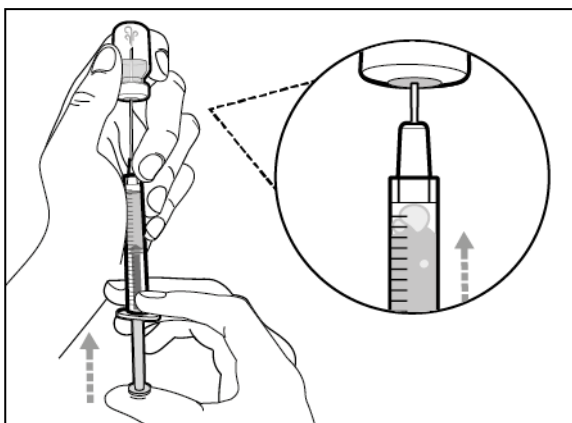
Krok 5. Pobrać lek do strzykawki



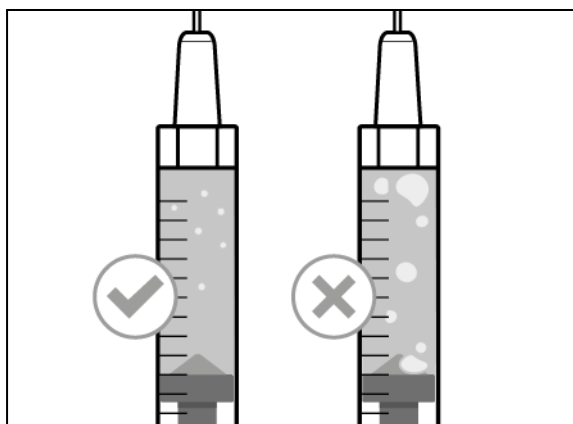
- Obniżyć końcówkę igły tak, by znajdowała się **w roztworze leku**.
- Trzymając strzykawkę skierowaną do góry powoli odciągać tłok **napelniając strzykawkę lekiem** do objętości większej niż dawka **leku** przepisana przez lekarza.
- **Trzymać mocno tłok** upewniając się, że nie dojdzie do jego przesunięcia w poprzednie położenie.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.

Ważne: Jeśli przepisana dawka jest większa niż ilość leku Hemlibra znajdująca się w fiolce, **należy pobrać cały lek** i dalej postępować zgodnie ze wskazówkami w części „**Podanie leku z kilku fiolek**”.

Krok 6. Usunąć pęcherzyki powietrza



- Trzymając igłę wewnątrz fiolki sprawdzić, czy w strzykawce nie znajdują się duże pęcherzyki powietrza. Duże pęcherzyki powietrza mogą zmniejszyć dawkę otrzymanego leku.



- **Usunąć większe pęcherzyki powietrza** delikatnie **opukując** palcami cylinder strzykawki do chwili, gdy pęcherzyki powietrza przesuną się ku górze. Przesunąć zakończenie igły **ponad roztwór leku** i delikatnie popchnąć tłok do góry wypychając pęcherzyki powietrza ze strzykawki.
- Jeśli ilość roztworu znajdująca się w strzykawce jest teraz taka sama lub mniejsza niż przepisana dawka, przesunąć zakończenie igły tak, by znajdowało się ono **wewnątrz roztworu** i powoli **odciągnąć** tłok, aż w strzykawce znajdzie się ilość leku **większa niż przepisana dawka**.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.
- Należy powtórzyć te czynności do czasu usunięcia wszystkich większych pęcherzyków powietrza.

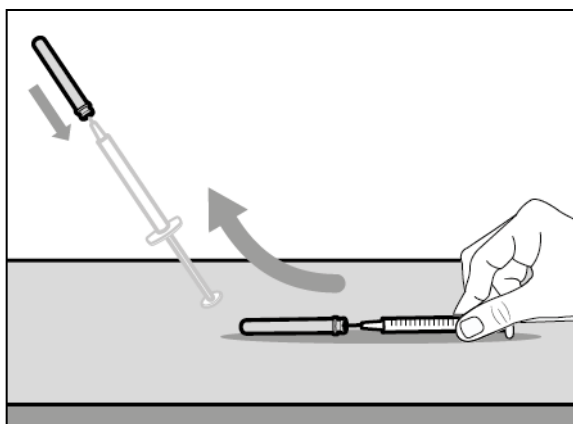
Uwaga: Przed przejściem do kolejnych kroków należy sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się wystarczająca ilość leku do podania dawki. Jeśli nie można pobrać całego leku, należy odwrócić fiolkę do pozycji pionowej dnem do dołu i pobrać pozostałą ilość roztworu.



Nie używać igły do pobierania roztworu jako igły do wstrzyknięcia leku, ponieważ może to spowodować ból i krwawienie.

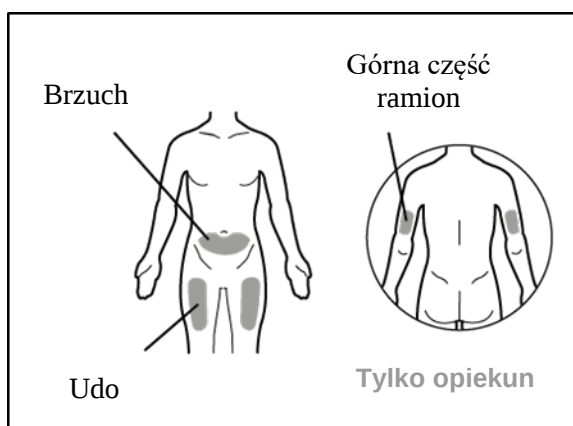
2. PODANIE

Krok 7. Nalożyć osłonkę na igłę do pobierania roztworu



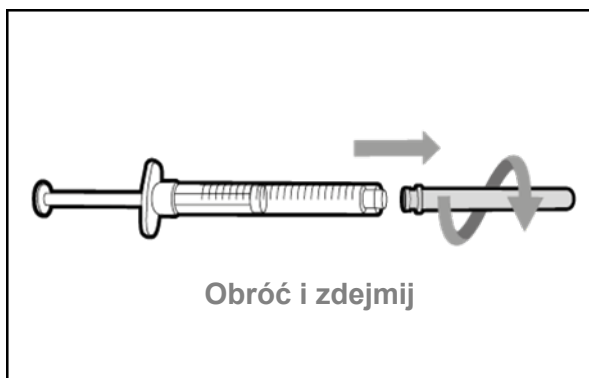
- Wyjąć strzykawkę z igłą do pobierania roztworu z fiolki.
- **Jedną ręką wsunąć** igłę do pobierania roztworu do osłonki i **podnieść do góry**, aby osłonka opadła na igłę.
- Następnie **jedną ręką** docisnąć osłonkę igły do pobierania roztworu w kierunku strzykawki, zabezpieczając się w ten sposób przed przypadkowym zakłuciem igłą.

Krok 8. Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia



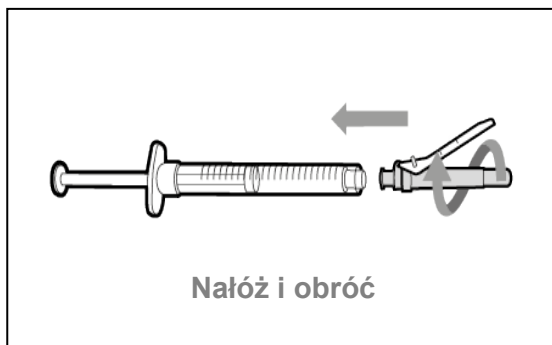
- Wybrać i **oczyszczyć** miejsce wstrzyknięcia wacikiem (chusteczką) nasączonym(ą) alkoholem.

Krok 9. Odlączyć strzykawkę od zużytej igły do pobierania roztworu leku



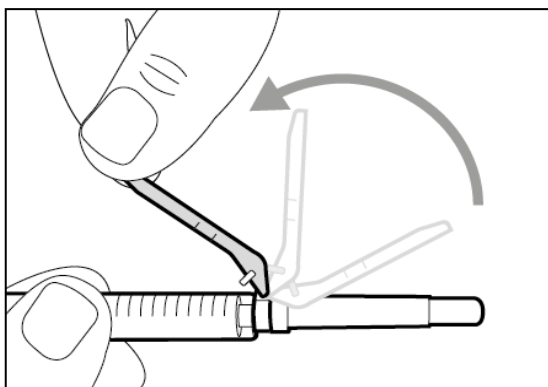
- Odlączyć strzykawkę od zużytej igły do pobierania roztworu od strzykawki obracając igłę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie pociągając.
- Wyrzucić zużytą igłę do pobierania leku do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

Krok 10. Połączyć igłę do wstrzykiwania ze strzykawką



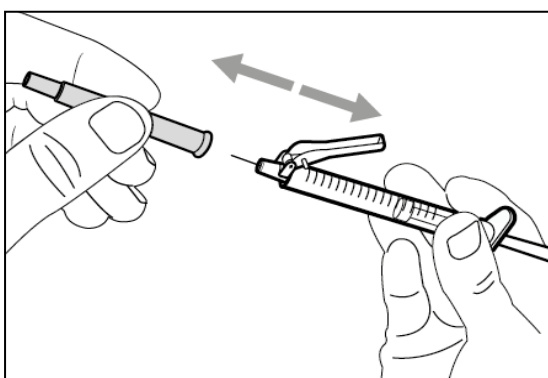
- Nałożyć igłę do wstrzykiwania na strzykawkę i obrócić ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do chwili, gdy będzie dobrze zamocowana.

Krok 11. Odsunąć nakładkę ochronną



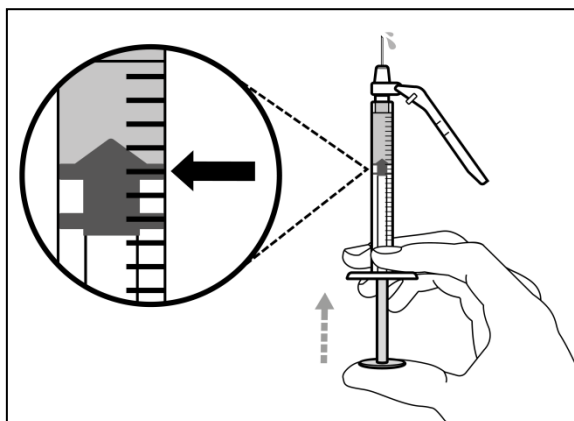
- Odsunąć nakładkę ochronną od igły przesuwając ją **w kierunku** cylindra strzykawki.

Krok 12. Zdjąć osłonkę z igły do wstrzykiwania



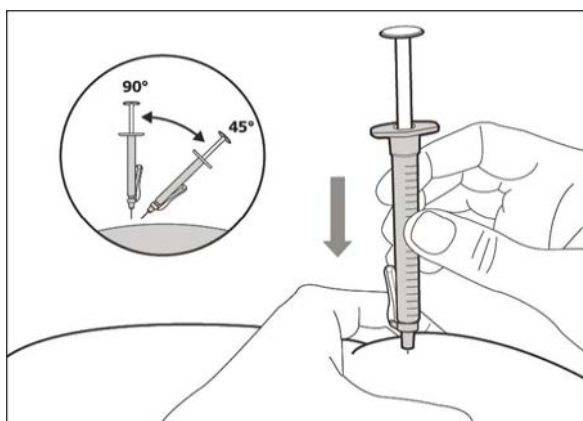
- **Ostrożnie** zdjąć osłonkę z igły do wstrzykiwania **bezpośrednio** ze strzykawki.
- Wyrzucić osłonkę do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.
- Nie dotykać igły i uważać, by końcówka igły nie dotknęła jakiegokolwiek powierzchni.
- Po usunięciu osłonki z igły do wstrzyknięć lek znajdujący się w strzykawce musi zostać podany w ciągu 5 minut.

Krok 13. Wyrównać tłok do wskazania na podziałce odpowiadającego przepisanej dawce



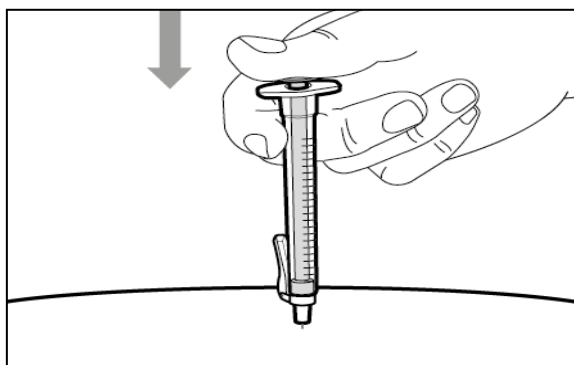
- Trzymając strzykawkę igłą skierowaną do góry, powoli nacisnąć tłok, aż zrówna się on z poziomem przepisanej dawki.
- **Należy sprawdzić dawkę**, upewniając się, że górna obręcz tłoka znajduje się w jednej linii z oznaczeniem na strzykawce wskazującym przepisaną dawkę.

Krok 14. Wstrzyknięcie podskórne



- Uchwycić fałd skóry w miejscu wybranym na wstrzyknięcie i wkuć igłę w fałd skóry pod kątem **od 45° do 90°** szybkim, zdecydowanym ruchem. **Nie trzymać, ani nie naciskać** tłoka podczas wprowadzania igły pod skórę.
- Utrzymując strzykawkę w ustalonej pozycji puścić trzymaną skórę w miejscu wstrzyknięcia leku.

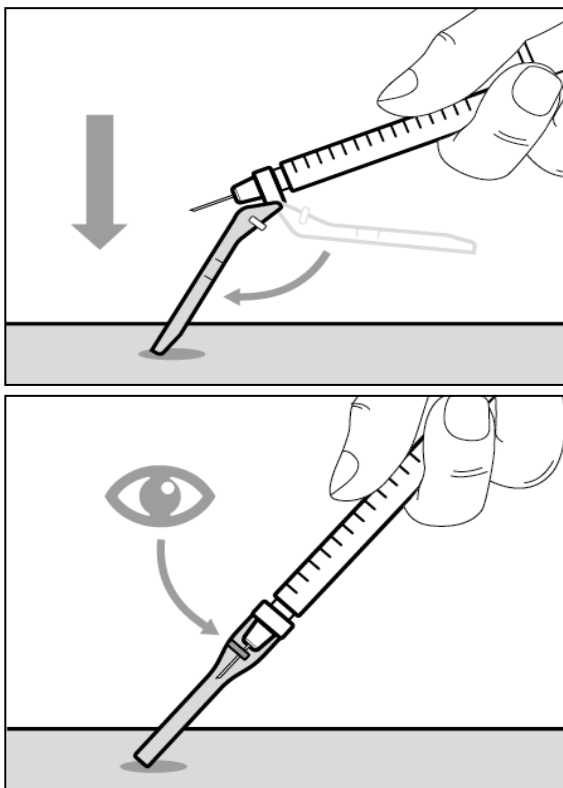
Krok 15. Wstrzyknąć lek



- Powoli wstrzyknąć cały lek delikatnie naciskając tłok strzykawki do samego końca.
- Wyjąć igłę ze strzykawką z miejsca wstrzykiwania leku pod takim kątem, pod jakim została wprowadzona.

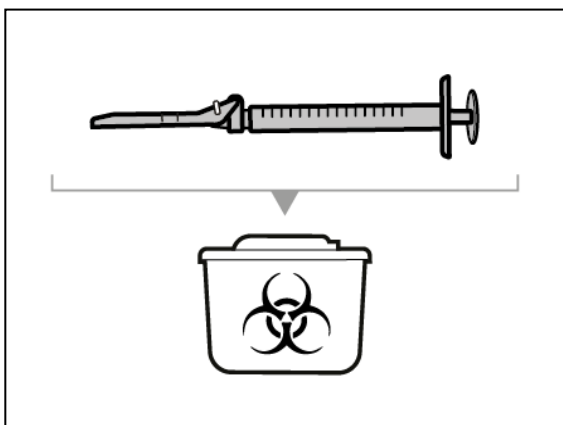
3. USUWANIE

Krok 16. Schować igłę w nakładce zabezpieczającej



- Przesunąć nakładkę zabezpieczającą do przodu w stronę igły o 90°.
- **Trzymając strzykawkę jedną ręką docisnąć nakładkę zabezpieczającą o powierzchnię roboczą szybkim, zdecydowanym ruchem aż będzie słyszalne „kliknięcie”.**
- Jeśli nie będzie słychać „kliknięcia”, należy sprawdzić wzrokowo, czy igła jest w całości pokryta przez nakładkę zabezpieczającą.
- Należy zawsze trzymać palce z dala od nakładki zabezpieczającej i igły.
- **Nie** odłączać igły do wstrzyknięć od strzykawki.

Krok 17. Wyrzucić strzykawkę i igłę

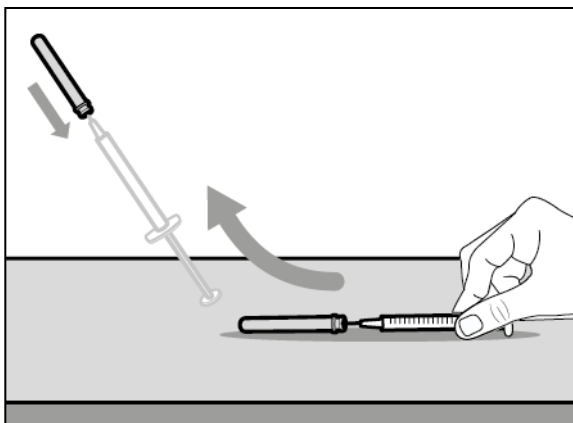


- Włożyć zużyte igły i strzykawki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów bezpośrednio po użyciu. Dalsze informacje, patrz część „Usuwanie leku i materiałów niezbędnych do jego wstrzyknięcia”.
- **Nie** starać się zdejmować zużytej igły do wstrzyknięć ze zużytej strzykawki.
- **Nie** nakładać ponownie osłonki na igłę do wstrzyknięć.
- **Ważne:** Pojemnik do utylizacji ostrych odpadów należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, igły i strzykawki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów lub odpornego na przebicia.

Podanie leku z kilku fiolek

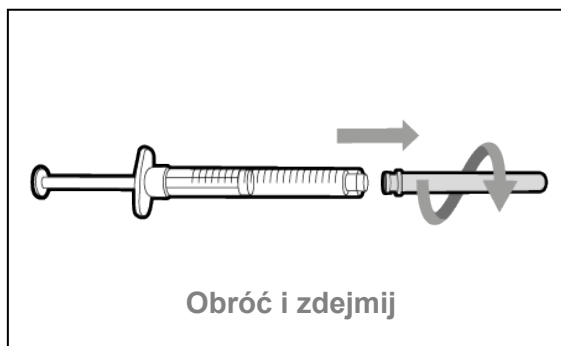
Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiołki do podania przepisanej przez lekarza dawki leku, po pobraniu leku z pierwszej fiołki opisanym w kroku 5 należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją. Należy użyć nowej igły do pobrania leku z każdej fiołki.

Krok A. Nałożyć osłonkę na igłę do pobierania roztworu leku



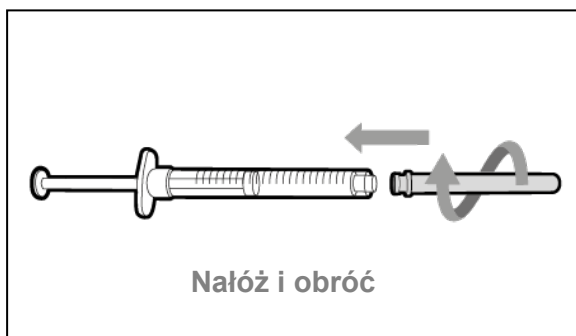
- Wyjąć strzykawkę z igłą do pobierania roztworu z pierwszej fiołki.
- **Jedną ręką wsunąć** igłę do pobierania roztworu do osłonki i **podnieść do góry**, aby osłonka opadła na igłę.
- Następnie **jedną ręką** docisnąć osłonkę igły do pobierania leku w kierunku strzykawki, zabezpieczając się w ten sposób przed przypadkowym zakłuciem igłą.

Krok B. Odlączyć strzykawkę od zużytej igły do pobierania leku



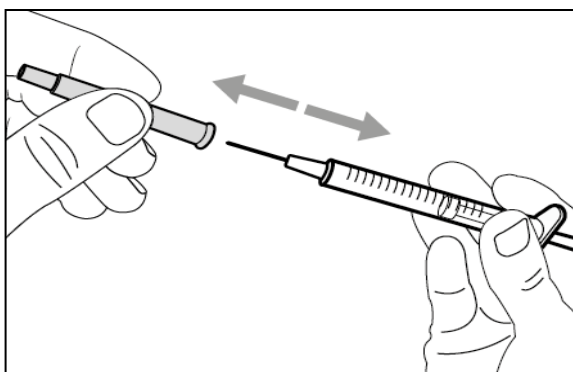
- Odlączyć strzykawkę od zużytej igły do pobierania roztworu obracając igłę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie pociągając.
- Wyrzucić zużytą igłę do pobierania leku do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

Krok C. Przymocować strzykawkę do nowej igły z filtrem do pobierania leku z fiołki



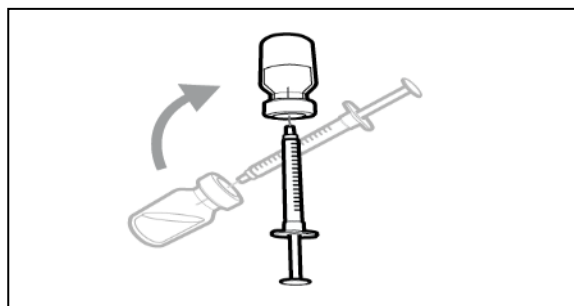
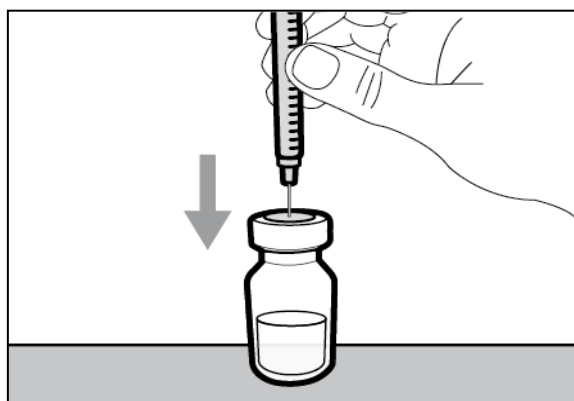
- Na tę samą strzykawkę należy nałożyć nową igłę do pobierania roztworu, a następnie obracać ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do momentu, gdy będzie w pełni połączona ze strzykawką.
- Powoli odciągnąć tłok strzykawki i wprowadzić do strzykawki trochę powietrza.

Krok D. Zdjąć osłonkę z igły do pobierania leku

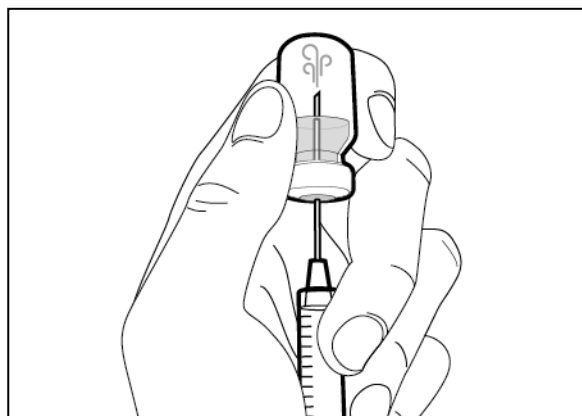


- Trzymać strzykawkę za cylinder kierując zakończenie igły ku górze.
- Ostrożnie zdjąć osłonkę z igły do pobierania leku trzymając ją z dala od ciała. **Nie wyrzucać osłonki.** Po pobraniu leku konieczne będzie ponowne założenie osłonki na igłę do pobierania roztworu.
- **Nie** dotykać igły.

Krok E. Wstrzyknąć powietrze do fiolki

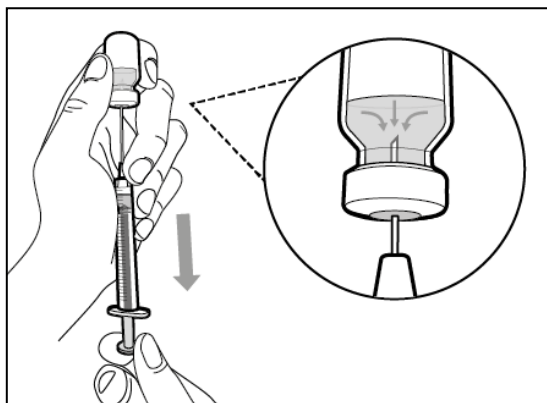


- Postawić nową fiolkę na płaskiej powierzchni roboczej i wbić nową igłę do pobierania leku do fiolki przebijając środek gumowej zatyczki fiolki.
- Utrzymując igłę wewnątrz fiolki obrócić fiolkę do góry dnem.



- Trzymając igłę skierowaną ku górze nacisnąć tłok strzykawki i wprowadzić całe powietrze ze strzykawki **ponad powierzchnię roztworu leku.**
- Utrzymywać nacisk palca na tłok strzykawki.
- **Nie** wprowadzać powietrza do roztworu, ponieważ to może spowodować powstanie pęcherzyków powietrza w leku lub jego spienienie.

Krok E. Pobrać lek do strzykawki



- Obniżyć końcówkę igły tak, by znajdowała się w **roztworze leku**.
- Trzymając strzykawkę skierowaną do góry powoli odciągać tłok **napelniając strzykawkę lekiem** do objętości większej niż dawka **leku** przepisana przez lekarza.
- **Trzymać mocno tłok** upewniając się, że nie dojdzie do jego przesunięcia w poprzednie położenie.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.

Uwaga: Przed przejściem do kolejnych kroków należy sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się wystarczająca ilość leku do podania dawki. Jeśli nie można pobrać całego leku, należy odwrócić fiolkę do pozycji pionowej dnem do dołu i pobrać pozostałą ilość roztworu.

 **Nie** używać igły do pobierania roztworu w celu wstrzyknięcia leku, ponieważ może to spowodować takie objawy, jak ból i krwawienie.

Powtarzać kroki od A do F przy każdej kolejnej fiolce do czasu, gdy w strzykawce znajdzie się taka ilość leku, która jest większa od przepisanej dawki. Po zakończeniu pobierania, zostawić igłę wewnątrz fiolki i powrócić do Kroku 6 „Usunąć pęcherzyki powietrza”. Kontynuować zgodnie z instrukcją w kolejnych krokach.

Łącznik fiolki z filtrem
Opcja
(do pobrania leku z fiolki do strzykawki)



Instrukcja użycia
Hemlibra
Wstrzyknięcia
Fiolka(i) zawierająca(e) pojedynczą dawkę leku

Należy przeczytać, zrozumieć i stosować się do Instrukcji użycia przed wykonaniem wstrzyknięcia leku Hemlibra. Przed pierwszym podaniem leku osoba z fachowego personelu medycznego pokaże pacjentowi jak prawidłowo przygotować, odmierzyć i wstrzyknąć dawkę leku Hemlibra. W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do fachowego personelu medycznego.

Ważne informacje:

Nie należy stosować tej instrukcji korzystając z igły do pobierania roztworu leku Hemlibra z fiolki. Ta instrukcja dotyczy wyłącznie stosowania łącznika fiolki.

- **Nie wstrzykiwać** leku samodzielnie, ani nie wstrzykiwać leku pacjentowi przed odpowiednim przeszkoleniem przez fachowy personel medyczny.
- Należy sprawdzić, czy pudełko kartonowe i fiolka są opatrzone nazwą Hemlibra.
- Przed otwarciem fiolki należy przeczytać etykietę fiolki, aby upewnić się, że jest to prawidłowe stężenie leku do podania przepisanej dawki. Pacjent może potrzebować więcej niż 1 fiolki do podania sobie prawidłowej dawki.
- Sprawdzić termin ważności na pudełku i etykiecie fiolki. **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął.
- **Użyć fiolki tylko jeden raz.** Po wstrzyknięciu dawki leku należy wyrzucić wszelkie niezużyte resztki leku Hemlibra pozostające w fiołce. **Nie** należy zachowywać resztek leku pozostających w fiołce na później.
- **Używać tylko tych strzykawk, łączników fiolek i igieł do wstrzyknięć, które zalecił lekarz.**
- **Używać strzykawk, łączników fiolek i igieł do wstrzyknięć tylko jeden raz. Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiołki, łączniki fiolek, strzykawki i igły.**
- Jeśli przepisana dawka przekracza 2 ml, konieczne będzie wykonanie więcej niż jednego podskórnego wstrzyknięcia leku Hemlibra; należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania wskazówek dotyczących podawania leku.
- Lek Hemlibra wstrzykiwać wyłącznie podskórnie.

Przechowywanie fiolek z lekiem Hemlibra:

- Przechowywać fiolet w lodówce (2°C – 8°C). **Nie** zamrażać.
- Przechowywać fiolet w oryginalnym pudełku w celu ochrony leku przed światłem.
- Po wyjęciu z lodówki nieotwarte fioleki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) przez okres do 7 dni. Po okresie przechowywania w temperaturze pokojowej nieotwarte fioleki można z powrotem włożyć do lodówki. Całkowity czas przechowywania poza lodówką i w temperaturze pokojowej nie powinien przekroczyć 7 dni.
- Należy wyrzucić fioleki, które były przechowywane w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 7 dni lub znajdowały się w temperaturze powyżej 30°C.
- Fiolet należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Fiolet wyjąć z lodówki 15 minut przed użyciem i odstawić, aby osiągnęła temperaturę pokojową (poniżej 30°C) przed przygotowaniem wstrzyknięcia.
- **Nie** wstrząsać fioleki.

Przechowywanie łączników fiolek, igieł i strzykawek:

- Łącznik fioleki, igła do wstrzyknięć i strzykawka powinny być suche.
- Łącznik fioleki, igłę do wstrzyknięć i strzykawkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

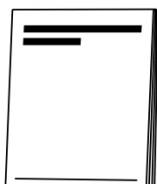
Sprawdzenie leku i materiałów do wstrzyknięcia:

- Należy zgromadzić wszystkie wymienione niżej materiały niezbędne do przygotowania i wykonania wstrzyknięcia.
- **Sprawdzić** termin ważności podany na pudełku, na etykiecie fioleki i na wymienionych niżej materiałach. **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął.
- **Nie** używać fioleki, jeśli:
 - lek jest mętny lub przebarwiony.
 - lek zawiera cząstki.
 - brakuje kapsla pokrywającego gumową zatyczkę.
- Obejrzeć materiały pod kątem ewentualnych uszkodzeń. **Nie** używać, jeśli wydają się uszkodzone lub jeśli zostały upuszczone na podłogę.
- Materiały umieścić na czystej, dobrze oświetlonej, płaskiej powierzchni roboczej.

W pudełku znajduje się:

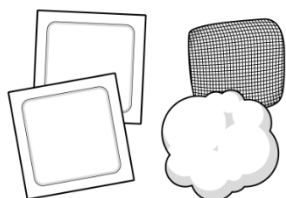


- **Fiolka z lekiem**



- **Instrukcja użycia leku Hemlibra**

Do opakowania z lekiem nie dołączono:



- **Waciki (chusteczki) nasączone alkoholem**

Uwaga: Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki, aby podać przepisaną dawkę, należy użyć nowego wacika nasączonego alkoholem przy każdej fiolce.

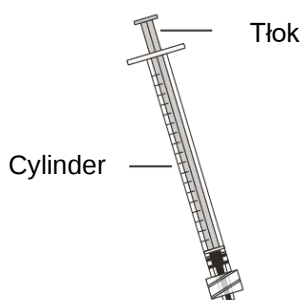
- **Gaza**
- **Wacik bawełniany**



- **Łącznik fiolki z filtrem** (do połączenia z górną częścią fiolki).

Uwaga: Łącznik jest używany do pobierania leku z fiolki i przeniesienia go do strzykawki. Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki, aby podać przepisaną dawkę, należy użyć nowego łącznika fiolki przy każdej fiolce.

⚠ Nie wprowadzać igły do wstrzyknięć do łącznika fiolki.

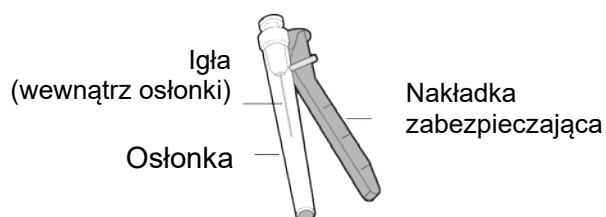


- **Strzykawka z tłokiem ograniczającym martwą przestrzeń w strzykawce (LDS)**

Ważne:

- Do wstrzyknięcia leku w ilości do 1 ml należy użyć **strzykawki LDS o pojemności 1 ml**
- Do wstrzyknięcia leku w ilości powyżej 1 ml należy użyć **strzykawk LDS o pojemności 2 lub 3 ml.**

Uwaga: Nie używać strzykawk LDS o pojemności 2 lub 3 ml do podania dawek nieprzekraczających 1 ml.

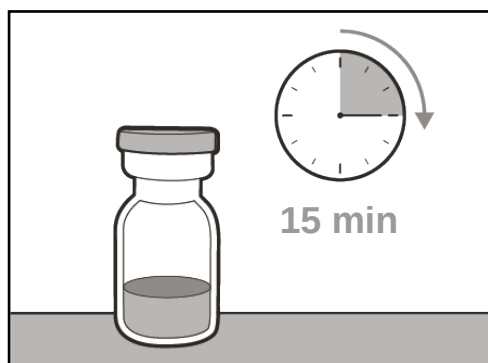


- **Igła do wstrzyknięć z nakładką zabezpieczającą** (do wstrzyknięcia leku).
- **Nie** wprowadzać igły do wstrzyknięć do łącznika fiolki, ani nie używać igły do wstrzyknięć w celu pobrania leku z fiolki.



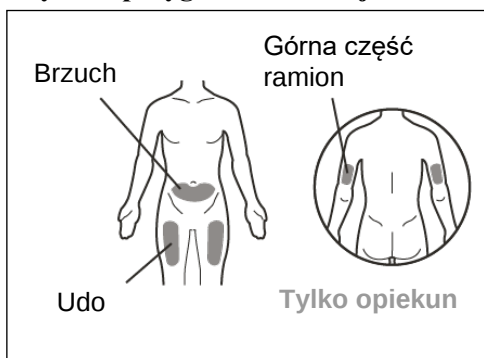
- **Pojemnik na ostre odpady**

Przygotowanie:



- Przed użyciem należy odczekać około 15 minut, aby fiolka(i) osiągnęła(y) temperaturę pokojową odstawiając ją (je) na czystą, płaską powierzchnię z dala od bezpośredniego działania światła słonecznego.
- **Nie** należy ogrzewać fiolek w żaden inny sposób.
- Starannie **umyć ręce** wodą z mydłem.

Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia:



- Oczyszczyć wybrane miejsce wstrzyknięcia wacikiem (chusteczką) nasączonym(a) alkoholem.
- Oczekać 10 sekund aż skóra wyschnie.
- **Nie** dotykać, nie osuszać suszarką ani nie dmuchać na oczyszczoną skórę przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Lek można wstrzyknąć w:

- Udo (przednią, środkową część).
- Brzuch, z wyjątkiem okolicy w promieniu 5 cm od pępka.
- Zewnętrzną powierzchnię górnej części ramion (tylko, jeśli wstrzyknięcie będzie wykonywane przez opiekuna).
- Za każdym razem należy wstrzykiwać lek w inne miejsce, oddalone od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia o co najmniej 2,5 cm.
- **Nie** należy wstrzykiwać leku w miejsca, które mogą być podrażniane przez pasek lub gumkę w talii.
- **Nie** wstrzykiwać leku w znamiona, blizny, siniaki lub miejsca, gdzie skóra jest bolesna, zaczerwieniona, stwardniała lub skaleczona.

Przygotowanie strzykawki do wstrzyknięcia leku:

- Po wypełnieniu strzykawki lekiem, należy natychmiast wykonać wstrzyknięcie.
- Po zdjęciu osłonki igły do wstrzyknięć, lek znajdujący się w strzykawce należy wstrzyknąć pod skórę w ciągu 5 minut.
- **Nie** dotykać odsłoniętych igieł i nie kłaść ich na powierzchni roboczej po zdjęciu osłonki.
- **Nie** używać strzykawki, jeśli igła zetknęła się z jakąkolwiek powierzchnią.

Ważne informacje po wstrzyknięciu:

- **Jeśli w miejscu wstrzyknięcia leku pojawiają się krople krwi, można ucisnąć miejsce wstrzyknięcia jałowym wacikiem bawełnianym lub gazą przez co najmniej 10 sekund aż do czasu, gdy krwawienie ustanie.**
- Jeśli wystąpi wylew podskórny (małe miejsce krwawienia pod skórą), można również przyłożyć pojemnik z lodem wywierając niewielki ucisk. Jeśli krwawienie nie ustanie, należy skontaktować się z fachowym personelem medycznym.
- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia po wstrzyknięciu leku.

Usuwanie leku i materiałów niezbędnych do jego wstrzyknięcia:

Ważne: Należy zawsze przechowywać pojemnik na ostre odpady poza zasięgiem dzieci.

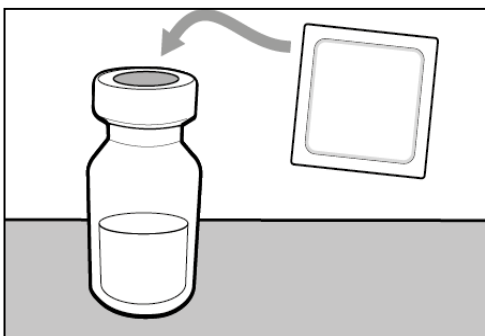
- Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, łączniki fiolek, igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpady lub pojemnika odpornego na przebicie.
- Bezpośrednio po użyciu należy włożyć zużyte łączniki fiolek, igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpady. **Nie** wyrzucać żadnych osłonek, fiolek, igieł i strzykawek luzem do domowego pojemnika na odpady
- Jeśli pacjent nie posiada pojemnika na ostre odpady może wykorzystać domowy pojemnik na odpadki, który:
 - jest wykonany z wytrzymałego plastiku.
 - może być szczelnie zamknięty, ma pokrywę odporną na przebicie, uniemożliwiającą przekłucie przez ostre przedmioty.
 - jest stabilnie umocowany podczas użycia.
 - jest szczelny dla płynów.
 - posiada odpowiednie oznakowanie z ostrzeżeniem przed niebezpiecznymi odpadami znajdującymi się wewnątrz pojemnika.
- Gdy pojemnik na ostre odpady jest prawie pełny, należy postępować zgodnie z lokalnymi wskazówkami dotyczącymi prawidłowego sposobu wyrzucania pojemnika na ostre odpady.
- **Nie** wyrzucać pojemnika na ostre odpady do domowego pojemnika na odpadki, chyba, że pozwalają na to lokalnie obowiązujące wytyczne. **Nie** należy ponownie wykorzystywać zużytego pojemnika na ostre odpady.

1. PRZYGOTOWANIE

Krok 1. Zdjąć kapsel z fiolki i oczyścić górną powierzchnię zatyczki

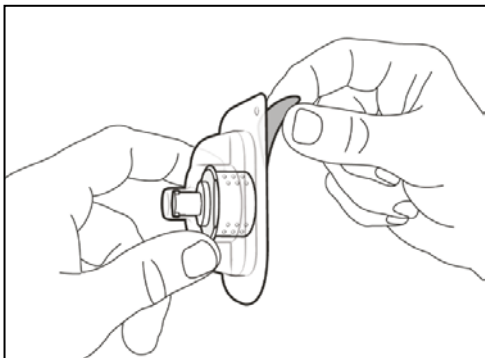


- Zdjąć kapsel z fiolki (fiolek).
- Wyrzucić kapsel (kapsle) do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

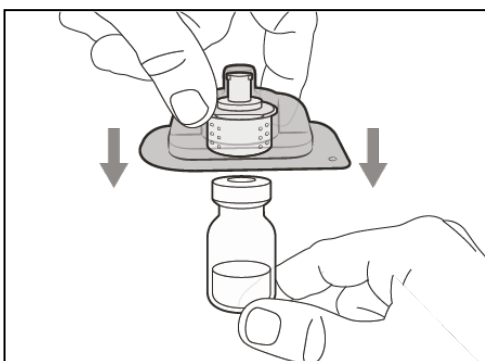


- Oczyścić górną powierzchnię zatyczki fiolki (fiolek) wacikiem (chusteczką) nasączonym(a) alkoholem.

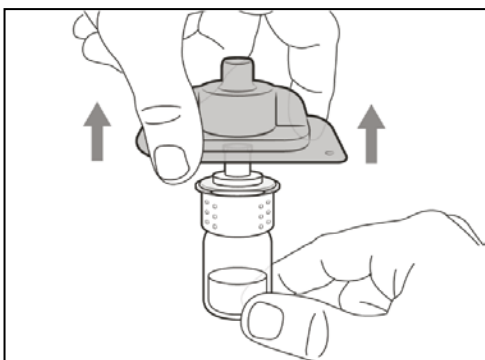
Krok 2. Nałożyć łącznik fiolki na fiolkę



- Zerwać tylną warstwę zabezpieczającą, aby otworzyć opakowanie.
- ⚠ **Nie** wyjmować łącznika fiolki z przezroczystego plastikowego opakowania.

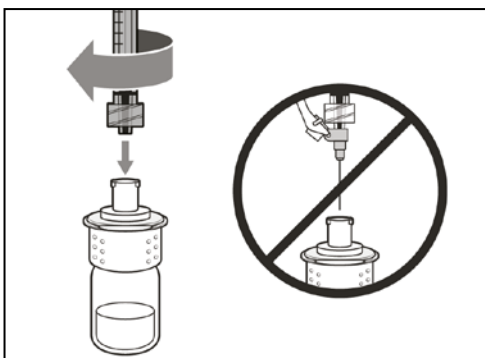


- Mocno wcisnąć plastikowe opakowanie z łącznikiem fiolki nakładając go na fiolkę aż do usłyszenia „kliknięcia”.



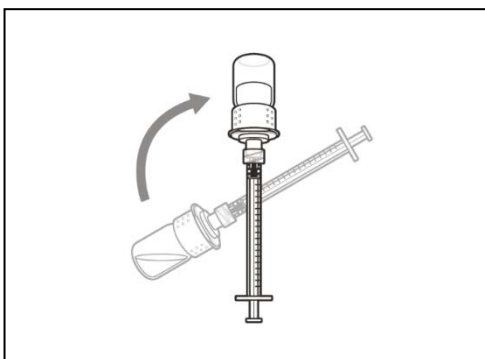
- Zdjąć i wyrzucić plastikowe opakowanie.
- **Nie** dotykać końcówki łącznika fiolki.

Krok 3. Połączyć strzykawkę z łącznikiem fiolki

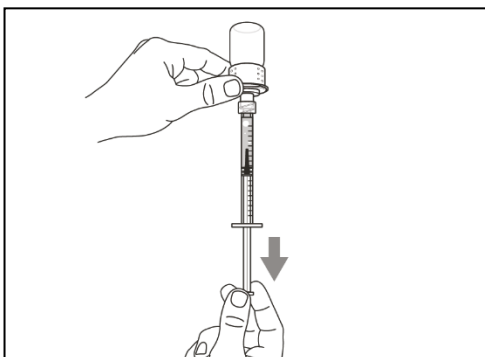


- **Zdjąć osłonkę strzykawki** (jeśli jest to wymagane).
- **Nacisnąć, a następnie obracać strzykawkę na łączniku fiolki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara** do momentu, gdy będzie ona w pełni połączona.
- **Nie** wprowadzać igły do wstrzyknięć do łącznika fiolki.

Krok 4. Pobrać lek do strzykawki



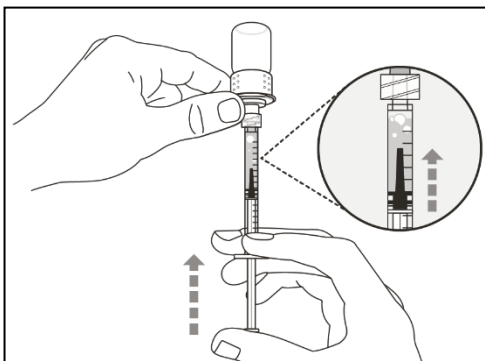
- Utrzymując łącznik fiolki połączony ze strzykawką obrócić fiolkę do góry dnem.



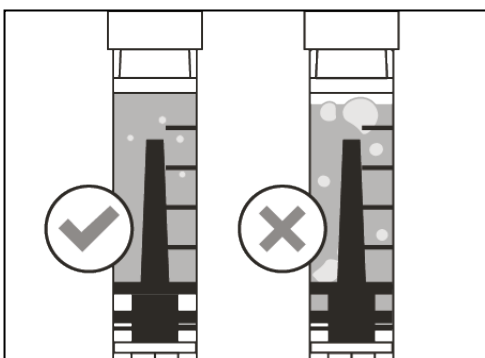
- Trzymając strzykawkę skierowaną ku górze, powoli odciągać tłok **napelniając strzykawkę lekiem** do objętości większej niż dawka **leku** przepisana przez lekarza.
- **Trzymać mocno tłok** upewniając się, że nie dojdzie do jego przesunięcia w poprzednie położenie.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.

Ważne: Jeśli przepisana dawka jest większa niż ilość leku Hemlibra znajdująca się w fiolce, **należy pobrać cały lek** i dalej postępować zgodnie ze wskazówkami w części „**Podanie leku z kilku fiolek**”.

Krok 5. Usunąć pęcherzyki powietrza



- Trzymając fiolkę połączoną ze strzykawką **sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się duże pęcherzyki powietrza**. Duże pęcherzyki powietrza mogą zmniejszyć dawkę otrzymanego leku.

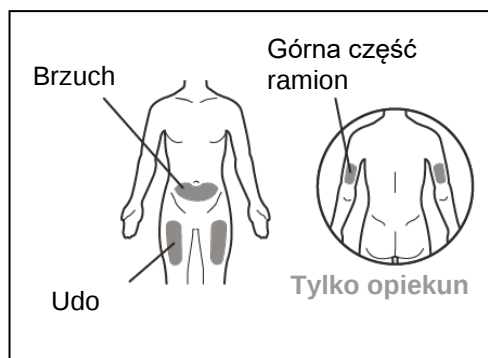


- **Usunąć większe pęcherzyki powietrza** delikatnie opukując palcami cylinder strzykawki do chwili, gdy pęcherzyki powietrza przesuną się ku górze strzykawki. **Powoli naciskać tłok**, aby wypchnąć duże pęcherzyki powietrza ze strzykawki.
- Jeśli ilość leku znajdująca się w strzykawce jest teraz taka sama lub mniejsza niż przepisana dawka, powoli odciągnąć tłok, aż w strzykawce znajdzie się ilość leku **większa niż przepisana dawka**.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.
- Należy powtórzyć te czynności do czasu usunięcia wszystkich większych pęcherzyków powietrza.

Uwaga: Przed przejściem do kolejnego kroku należy sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się wystarczająca ilość leku do podania dawki.

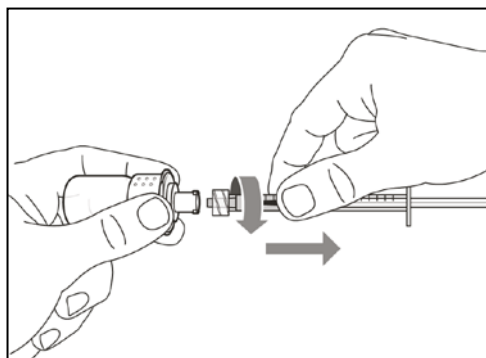
2. WSTRZYKNIĘCIE

Krok 6. Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia



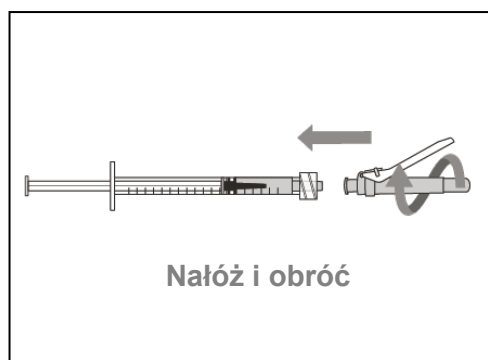
- Wybrać i **oczyszczyć** miejsce wstrzyknięcia wacikiem (chusteczką) nasączonym(a) alkoholem.

Krok 7. Odlączyć strzykawkę od łącznika fiolki



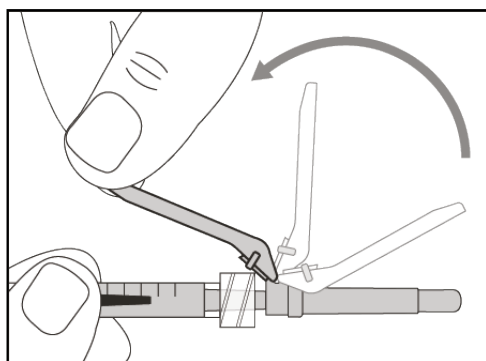
- Odlączyć strzykawkę od łącznika fiolki obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie pociągnąć.
- Wyrzucić zużytą fiolkę/łącznik fiolki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.

Krok 8. Połączyć igłę do wstrzyknięć ze strzykawką



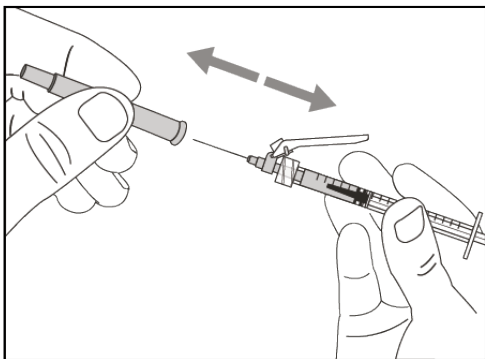
- Nałożyć igłę do wstrzyknięć na strzykawkę i obracać nią w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara aż zostanie w pełni połączona ze strzykawką.
- Nie** wprowadzać igły do wstrzyknięć do łącznika fiolki ani nie używać igły do wstrzyknięć, aby pobrać lek z fiolki.

Krok 9. Odsunąć nakładkę ochronną



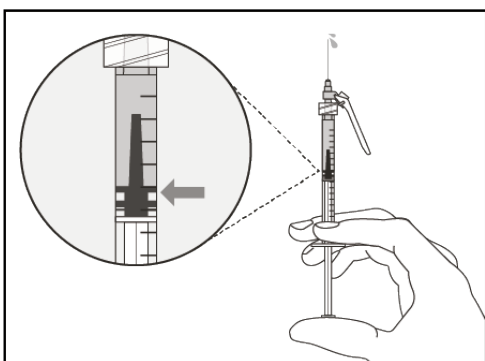
- Odsunąć nakładkę ochronną od igły przesuwając ją **w kierunku** cylindra strzykawki.

Krok 10. Zdjąć osłonkę z igły do wstrzykiwania



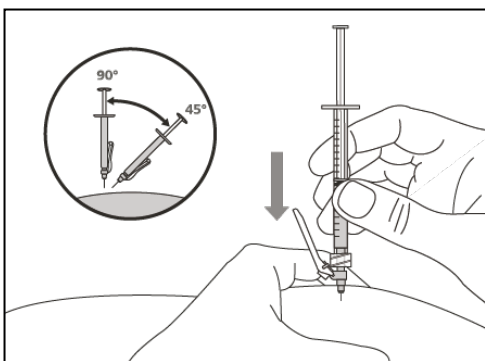
- **Ostrożnie** zdjąć osłonkę z igły do wstrzykiwania **bezpośrednio** ze strzykawki.
- Wyrzucić osłonkę do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów.
- **Nie** dotykać końcówki igły i uważać, by końcówka igły nie dotknęła jakiegokolwiek powierzchni.
- Po usunięciu osłonki z igły do wstrzyknięć lek znajdujący się w strzykawce musi zostać podany w ciągu 5 minut.

Krok 11. Wyrównać tłok do wskazania na podziałce odpowiadającego przepisanej dawce



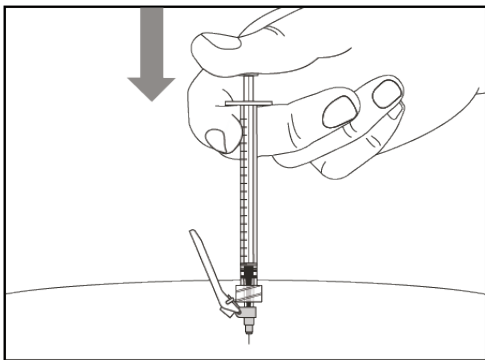
- Trzymając strzykawkę igłą skierowaną do góry, powoli nacisnąć tłok, aż zrówna się on z poziomem przepisanej dawki.
- **Należy sprawdzić dawkę**, upewniając się, że górna krawędź tłoka znajduje się w jednej linii z oznaczeniem na strzykawce wskazującym przepisaną dawkę.

Krok 12. Wstrzyknięcie podskórne



- Uchwycić fałd skóry w miejscu wybranym na wstrzyknięcie i włożyć igłę do końca w fałd skóry pod kątem **od 45° do 90°** szybkim, zdecydowanym ruchem. **Nie trzymać, ani nie naciskać** tłoka podczas wprowadzania igły pod skórę.
- Utrzymując strzykawkę w ustalonej pozycji puścić trzymaną skórę w miejscu wstrzyknięcia leku.

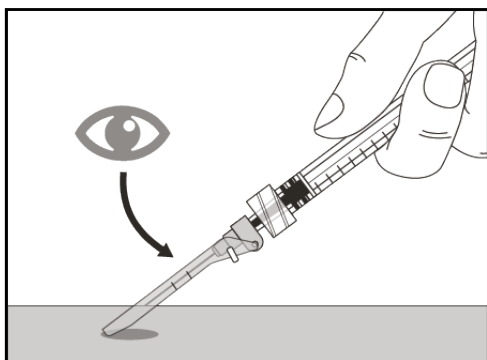
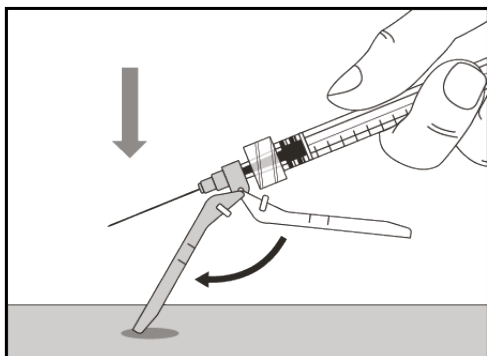
Krok 13. Wstrzyknąć lek



- Powoli wstrzyknąć cały lek delikatnie naciskając tłok strzykawki do samego końca.
- Wyjąć igłę ze strzykawką z miejsca wstrzykiwania leku pod takim kątem, pod jakim została wprowadzona.

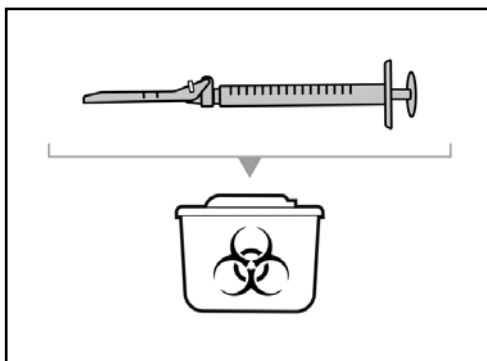
3. USUWANIE

Krok 14. Schować igłę w nakładce zabezpieczającej



- Przesunąć nakładkę zabezpieczającą do przodu o 90° w kierunku przeciwnym niż cylinder strzykawki.
- **Trzymając strzykawkę jedną ręką docisnąć nakładkę zabezpieczającą** o powierzchnię roboczą szybkim, zdecydowanym ruchem aż będzie słyszalne „kliknięcie”.
- Jeśli nie będzie słychać „kliknięcia”, należy sprawdzić wzrokowo, czy igła jest w całości pokryta przez nakładkę zabezpieczającą.
- Należy zawsze trzymać palce za nakładką zabezpieczającą i z dala od igły.
- **Nie** odłączać igły do wstrzyknięć.

Krok 15. Wyrzucić igłę i strzykawkę

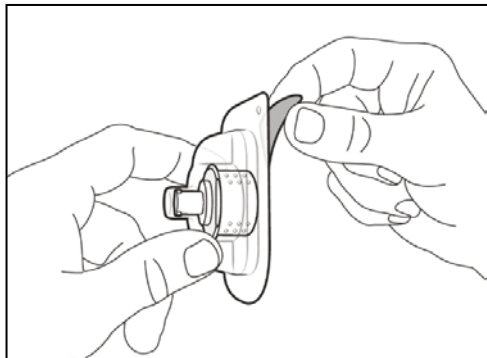


- Włożyć zużyte igły i strzykawki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów bezpośrednio po użyciu. Dalsze informacje, patrz część „Usuwanie leku i materiałów niezbędnych do jego wstrzyknięcia”.
- **Nie** starać się zdejmować zużytej igły do wstrzyknięć ze zużytej strzykawki.
- **Nie** nakładać ponownie osłonki na igłę do wstrzyknięć.
- **Ważne:** Pojemnik do utylizacji ostrych odpadów należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Wyrzucić wszelkie zużyte osłonki, fiolki, łączniki fiolek, igły i strzykawki do pojemnika przeznaczonego do utylizacji ostrych odpadów lub odpornego na przebicia.

Podanie leku z kilku fiolek

Jeśli konieczne jest użycie więcej niż 1 fiołki do podania przepisanej przez lekarza dawki leku, po pobraniu leku z pierwszej fiołki opisanym w kroku 4 należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją. Do każdej fiołki należy użyć nowego łącznika fiołki.

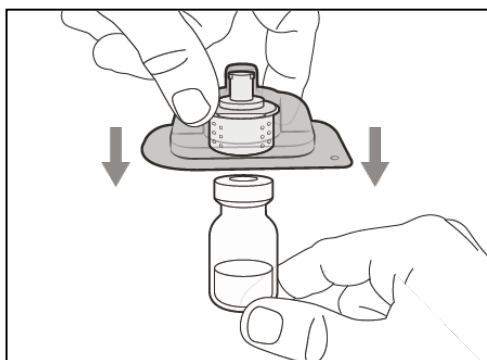
Krok A. Nałożyć nowy łącznik fiołki na nową fiołkę



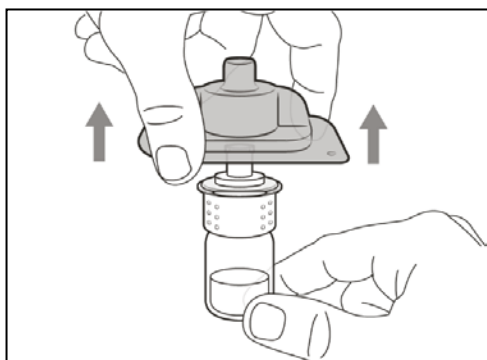
- Zerwać tylną warstwę zabezpieczającą, aby otworzyć opakowanie.



Nie wyjmować łącznika fiołki z przezroczystego plastikowego opakowania.

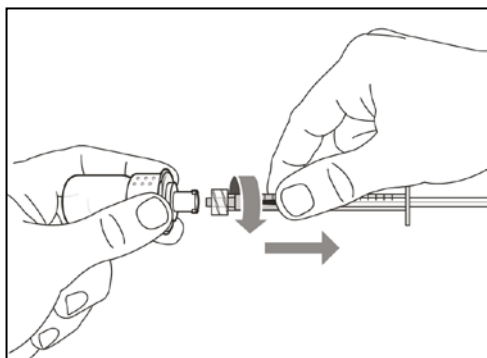


- Mocno wcisnąć plastikowe opakowanie z łącznikiem fiołki nakładając go na nową fiołkę aż do usłyszenia „kliknięcia”.



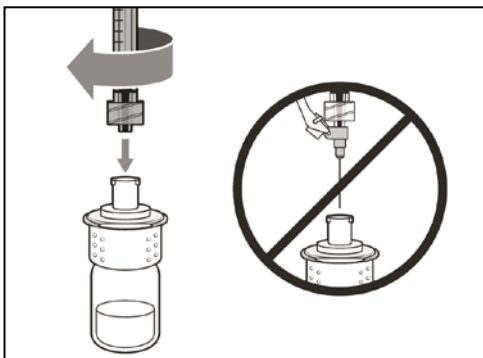
- Zdjąć i wyrzucić plastikowe opakowanie.
- **Nie** dotykać końcówki łącznika fiołki.

Krok B. Odlączyć strzykawkę od zużytego łącznika fiołki



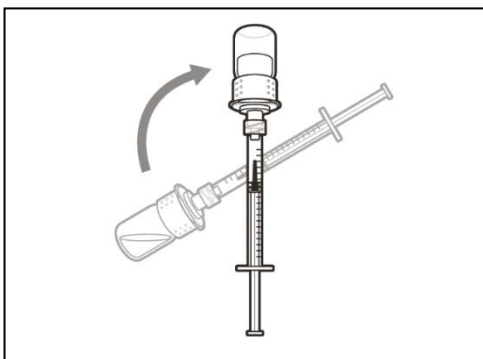
- Odlączyć strzykawkę od zużytego łącznika fiołki obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie pociągnąć.
- Wyrzucić użytą fiołkę/łącznik fiołki do pojemnika na ostre odpady.

Krok C. Połączyć strzykawkę z nowym łącznikiem fiolki

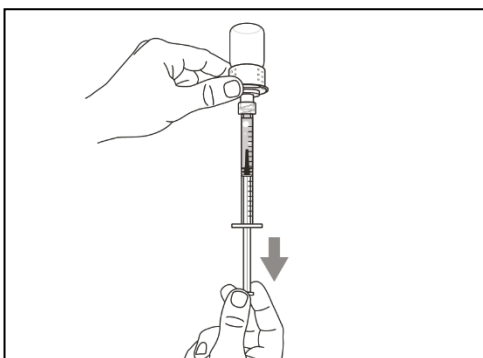


- Nacisnąć, a następnie obracać tę samą strzykawkę na nowym łączniku fiolki **w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara** do momentu, gdy będzie ona w pełni połączona.

Krok D. Pobrać lek do strzykawki



- Utrzymując łącznik fiolki połączony ze strzykawką obrócić fiolkę do góry dnem.



- Trzymając strzykawkę skierowaną ku górze, powoli odciągać tłok **napelniając strzykawkę lekiem** do objętości większej niż dawka **leku** przepisana przez lekarza.
- **Trzymać mocno tłok** upewniając się, że nie dojdzie do jego przesunięcia w poprzednie położenie.
- Należy uważać, by nie wyciągnąć tłoka ze strzykawki.

Uwaga: Przed przejściem do kolejnego kroku należy sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się wystarczająca ilość leku do podania dawki.

Powtórzyć kroki od A do D z każdą kolejną fiolką aż do czasu, gdy w strzykawce znajdzie się taka ilość leku, która jest większa od ilości leku właściwej dla przepisanej dawki. Po zakończeniu pobierania, łącznik fiolki powinien pozostawać na fiolce i należy powrócić do Kroku 5 „Usunąć pęcherzyki powietrza”. Kontynuować zgodnie z instrukcją w kolejnych krokach.