

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje
Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje

En ml raztopine vsebuje 30 mg emicizumaba.*

Ena 0,4-ml viala vsebuje 12 mg emicizumaba v koncentraciji 30 mg/ml.

Ena 1-ml viala vsebuje 30 mg emicizumaba v koncentraciji 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje

En ml raztopine vsebuje 150 mg emicizumaba.*

Ena 0,4-ml viala vsebuje 60 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.

Ena 0,7-ml viala vsebuje 105 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.

Ena 1-ml viala vsebuje 150 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.

Ena 2-ml viala vsebuje 300 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.

* Emicizumab je humanizirano monoklonsko protitelo - spremenjeni imunoglobulin G4 (IgG4), pridobljen z uporabo tehnologije rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka (sesalske celice).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

brezbarvna do rumenkasta raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hemlibra je indicirano za redno profilakso krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII):

- z inhibitorji faktorja VIII,
- brez inhibitorjev faktorja VIII, ki imajo:
 - težko stopnjo hemofilije ($FVIII < 1 \%$),
 - srednjo stopnjo hemofilije ($FVIII \geq 1 \%$ in $\leq 5 \%$) s fenotipom hude krvavitve.

Zdravilo Hemlibra se lahko uporablja v vseh starostnih skupinah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije in/ali drugih motenj strjevanja krvi.

Odmerjanje

Zdravljenje (tudi redno profilakso) z obvodnimi zdravili ("obvodna zdravila" (bypassing agents), npr. koncentrat aktiviranega protrombinskega kompleksa [aPCC - activated prothrombin complex concentrate] in aktivirani rekombinantni humani FVII [rFVIIa - activated recombinant human FVII]), je treba prekiniti na dan pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Hemlibra (glejte poglavje 4.4).

Profilaksa s faktorjem VIII (FVIII) se lahko nadaljuje še prvih 7 dni zdravljenja z zdravilom Hemlibra.

Priporočeni odmerek zdravila Hemlibra je 3 mg/kg enkrat na teden prve 4 tedne (polnilni odmerek) in od 5. tedna dalje vzdrževalni odmerek bodisi 1,5 mg/kg enkrat na teden, 3 mg/kg enkrat na dva tedna ali 6 mg/kg enkrat na štiri tedne; vsi odmerki se dajejo v obliki subkutane injekcije.

Shema polnilnih odmerkov je enaka, ne glede na shemo vzdrževalnega odmerka.

Shema vzdrževalnega odmerka je za doseganje čim boljše adherence treba izbrati na podlagi zdravnikove in bolnikove/skrbnikove preference.

Bolnikov odmerek (v mg) in volumen (v ml) zdravila je treba izračunati takole:

- Polnilni odmerek (3 mg/kg) enkrat na teden prve 4 tedne:
 $\text{Bolnikova telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (3 mg/kg)} = \text{celotna količina (mg) emicizumaba, ki jo je treba uporabiti}$
- Sledi vzdrževalni odmerek od 5. tedna dalje, bodisi 1,5 mg/kg enkrat na teden, 3 mg/kg enkrat na dva tedna ali 6 mg/kg enkrat na štiri tedne:
 $\text{Bolnikova telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (1,5 mg, 3 mg ali 6 mg/kg)} = \text{celotna količina (mg) emicizumaba, ki jo je treba uporabiti}$

Celotni volumen zdravila Hemlibra, ki ga je treba injicirati subkutano, se izračuna takole:
 $\text{celotna količina (mg) emicizumaba, ki jo je treba uporabiti} \div \text{koncentracija v viali (mg/ml)} = \text{celotni volumen zdravila Hemlibra (ml), ki ga je treba injicirati}$

Pri pripravi celotnega potrebnega volumna se v isti injekcijski brizgi ne sme kombinirati različnih koncentracij (30 mg/ml in 150 mg/ml) zdravila Hemlibra.

Ne sme se uporabiti volumna, večjega od 2 ml na injekcijo.

Primeri:

Bolnik s telesno maso 16 kg s shemo vzdrževalnega odmerka 1,5 mg/kg enkrat na teden:

- Primer polnilnega odmerka (prve 4 tedne): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ emicizumaba, potrebnega za polnilni odmerek
- Za izračun potrebnega volumna delite izračunani odmerek 48 mg s 150 mg/ml: $48 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ je volumen zdravila Hemlibra s koncentracijo 150 mg/ml, ki ga je treba injicirati
- Izberite ustrezen odmerek in volumen med vialami različnih jakosti, ki so na voljo.
- Primer vzdrževalnega odmerka (od 5. tedna naprej): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ emicizumaba, potrebnega za vzdrževalni odmerek
- Za izračun potrebnega volumna delite izračunani odmerek 24 mg s 30 mg/ml: $24 \text{ mg} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ je volumen zdravila Hemlibra s koncentracijo 30 mg/ml, ki ga je treba injicirati enkrat na teden

- Izberite ustrezen odmerek in volumen med vialami različnih jakosti, ki so na voljo.

Bolnik s telesno maso 40 kg s shemo vzdrževalnega odmerka 3 mg/kg na dva tedna:

- Primer polnilnega odmerka (prve 4 tedne): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumaba, potrebnega za polnilni odmerek
- Za izračun potrebnega volumna delite izračunani odmerek 120 mg s 150 mg/ml: $120 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ je volumen zdravila Hemlibra s koncentracijo 150 mg/ml, ki ga je treba injicirati
- Izberite ustrezen odmerek in volumen med vialami različnih jakosti, ki so na voljo.
- Primer vzdrževalnega odmerka (od 5. tedna naprej): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumaba, potrebnega za vzdrževalni odmerek
- Za izračun potrebnega volumna delite izračunani odmerek 120 mg s 150 mg/ml: $120 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ je volumen zdravila Hemlibra s koncentracijo 150 mg/ml, ki ga je treba injicirati na dva tedna
- Izberite ustrezen odmerek in volumen med vialami različnih jakosti, ki so na voljo.

Bolnik s telesno maso 60 kg s shemo vzdrževalnega odmerka 6 mg/kg na štiri tedne:

- Primer za polnilni odmerek (prve 4 tedne): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ emicizumaba, potrebnega za polnilni odmerek
- Za izračun potrebnega volumna delite izračunani odmerek 180 mg s 150 mg/ml: $180 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ je volumen zdravila Hemlibra s koncentracijo 150 mg/ml, ki ga je treba injicirati
- Izberite ustrezen odmerek in volumen med vialami različnih jakosti, ki so na voljo.
- Vzdrževalni odmerek (od 5. tedna naprej): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ emicizumaba, potrebnega za vzdrževalni odmerek.
- Za izračun potrebnega volumna delite izračunani odmerek 360 mg s 150 mg/ml: $360 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ je volumen zdravila Hemlibra s koncentracijo 150 mg/ml, ki ga je treba injicirati na štiri tedne
- Izberite ustrezen odmerek in volumen med vialami različnih jakosti, ki so na voljo.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Hemlibra je namenjeno za dolgotrajno profilaktično zdravljenje.

Prilagoditve odmerka med zdravljenjem

Prilagoditve odmerka zdravila Hemlibra niso priporočene.

Zapozneli ali izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti načrtovano subkutano injekcijo zdravila Hemlibra, mu je treba naročiti, naj izpuščeni odmerek uporabi čim prej, in sicer do en dan pred dnevom, ko ima načrtovan naslednji odmerek. Bolnik mora nato uporabiti naslednji odmerek na običajni dan uporabe zdravila po urniku. Bolnik ne sme uporabiti dveh odmerkov v istem dnevu, če je pozabil uporabiti prejšnji odmerek.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki

Za pediatrične bolnike ni priporočenih prilagoditev odmerjanja (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, mlajše od 1 leta, ni podatkov.

Starejši bolniki

Za bolnike, stare ≥ 65 let, ni priporočenih prilagoditev odmerjanja (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Za bolnike, starejše od 77 let, ni podatkov.

Okvara ledvic in jeter

Za bolnike z blago okvaro ledvic ali jeter ni priporočenih prilagoditev odmerjanja (glejte poglavje 5.2). Na voljo so omejeni podatki za uporabo zdravila Hemlibra pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ali jeter. Emicizumaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter niso preskušali.

Vodenje v primeru operacije

Varnosti in učinkovitosti emicizumaba niso formalno ocenili v okoliščinah kirurškega posega. Bolniki so imeli v kliničnih študijah operativne posege, ne da bi prekinili profilakso z emicizumabom.

Če je v perioperativnem obdobju potrebna uporaba obvodnih zdravil (npr. aPCC in rFVIIa), glejte smernice za uporabo obvodnih zdravil v poglavju 4.4. Če je v perioperativnem obdobju potrebna uporaba FVIII, glejte poglavje 4.5.

Za spremljanje bolnikovih ostalih testov hemostaze, na katere emicizumab ne vpliva, glejte poglavje 4.4.

Indukcija imunske tolerance (ITI – immune tolerance induction)

Varnost in učinkovitost emicizumaba še nista bili dokazani pri bolnikih, pri katerih poteka indukcija imunske tolerance. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Hemlibra je namenjeno le za subkutano uporabo in ga je treba injicirati z upoštevanjem ustreznega aseptičnega postopka (glejte poglavje 6.6).

Injiciranje mora biti omejeno na priporočena mesta za injiciranje: trebuh, zunanji del nadlahti in stegna (glejte poglavje 5.2).

V zunanji del nadlahti mora zdravilo Hemlibra subkutano injicirati bolnikov skrbnik ali zdravstveni delavec.

Menjavanje mest injiciranja lahko pomaga preprečiti ali zmanjšati reakcije na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Subkutanih injekcij zdravila Hemlibra se ne sme dajati v predele, kjer je koža pordela, podpluta, občutljiva, zatrdela ali kjer so na njej znamenja ali brazgotine.

Med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra je treba druga zdravila za subkutano uporabo po možnosti injicirati na drugih anatomskih mestih.

Dajanje zdravila s strani bolnika in/ali skrbnika

Zdravilo Hemlibra je namenjeno za uporabo pod nadzorom zdravstvenega delavca. Po ustreznem usposabljanju za subkutano injiciranje si lahko zdravilo Hemlibra injicira bolnik sam ali mu ga injicira skrbnik, če zdravnik presodi, da je to ustrezno.

Zdravnik in skrbnik morata skupaj ugotoviti, ali je primerno, da si otrok sam injicira zdravilo Hemlibra. Samoinjiciranje zdravila ni priporočljivo pri otrocih do 7. leta starosti.

Za izčrpna navodila o uporabi zdravila Hemlibra glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Trombotična mikroangiopatija, povezana z zdravilom Hemlibra in aPCC

V klinični študiji so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije (TMA) pri bolnikih, ki so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra in sočasno aPCC, in sicer, kadar so oboje prejeli 24 ur ali več in pri povprečni kumulativni količini aPCC > 100 e./kg/24 ur (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje TMA je obsegalo podporno oskrbo s plazmaferezo in hemodializo ali brez nje. Dokazi o izboljšanju so opazili v enem tednu po prenehanju uporabe aPCC in prekinitvi zdravljenja z zdravilom Hemlibra. To hitro izboljšanje se razlikuje od običajnega kliničnega poteka pri atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu in klasičnih TMA, kot je trombotična trombocitopenična purpura (glejte poglavje 4.8). Ko je TMA izzvenela, je en bolnik ponovno začel zdravljenje z zdravilom Hemlibra in ga varno nadaljeval.

Bolnike, ki prejema profilakso z zdravilom Hemlibra, je treba v primeru uporabe aPCC nadzorovati glede TMA. V primeru pojava kliničnih simptomov in/ali laboratorijskih izvidov, skladnih s TMA, mora zdravnik nemudoma prenehati uporabljati aPCC, prekiniti zdravljenje z zdravilom Hemlibra in stanje obravnavati, kot je klinično ustrezno. Zdravniki in bolniki/skrbniki morajo za vsak primer posebej pretehtati koristi in tveganja nadaljnje profilakse z zdravilom Hemlibra, ko TMA popolnoma izzveni. Če je pri bolniku, ki prejema profilakso z zdravilom Hemlibra, indicirano obvodno zdravilo, glejte smernice za uporabo obvodnih zdravil spodaj.

Pri zdravljenju bolnikov z visokim tveganjem za TMA (npr. s predhodno anamnezo ali družinsko anamnezo TMA) ali tistih, ki sočasno prejema zdravila, za katera je znano, da je njihovo jemanje dejavnik tveganja za razvoj TMA (npr. ciklosporin, kinin, takrolimus), je potrebna previdnost.

Trombembolija, povezana z zdravilom Hemlibra in aPCC

V klinični študiji so poročali o resnih primerih trombotičnih dogodkov pri bolnikih, ki so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra in sočasno aPCC, in sicer, kadar so oboje prejeli 24 ur ali več in pri povprečni kumulativni količini aPCC > 100 e./kg/24 ur (glejte poglavje 4.8). V nobenem primeru ni bilo potrebno antikoagulantno zdravljenje. Po prenehanju uporabe aPCC in prekinitvi zdravljenja z zdravilom Hemlibra so dokazi o izboljšanju ali izginotju opazili v enem mesecu (glejte poglavje 4.8). Ko je trombotični dogodek izzvenel, je en bolnik ponovno začel zdravljenje z zdravilom Hemlibra in ga varno nadaljeval.

Bolnike, ki prejema profilakso z zdravilom Hemlibra, je treba v primeru uporabe aPCC nadzorovati glede trombembolij. V primeru pojava kliničnih simptomov, slikovnih preiskav in/ali laboratorijskih izvidov, skladnih s trombotičnimi dogodki, mora zdravnik nemudoma prenehati uporabljati aPCC, prekiniti zdravljenje z zdravilom Hemlibra in stanje obravnavati, kot je klinično ustrezno. Zdravniki in bolniki/skrbniki morajo za vsak primer posebej pretehtati koristi in tveganja nadaljnje profilakse z zdravilom Hemlibra po popolnem izginotju trombotičnega dogodka. Če je pri bolniku, ki prejema profilakso z zdravilom Hemlibra, indicirano obvodno zdravilo, glejte smernice za odmerjanje obvodnih zdravil spodaj.

Smernice za uporabo obvodnih zdravil pri bolnikih, ki prejema profilakso z zdravilom Hemlibra

Zdravljenje z obvodnimi zdravili je treba prenehati na dan pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hemlibra.

Zdravniki se morajo z vsemi bolniki in/ali skrbniki pogovoriti o natančnem odmerku in časovnem razporedu uporabe obvodnih zdravil, če so ta potrebna med izvajanjem profilakse z zdravilom Hemlibra.

Zdravilo Hemlibra poveča bolnikov koagulacijski potencial. Zato je lahko potreben odmerek obvodnega zdravila manjši kot brez profilakse z zdravilom Hemlibra. Odmerek in trajanje zdravljenja z obvodnimi zdravili sta odvisna od mesta in obsežnosti krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja. Uporabi aPCC se je treba izogniti, razen če ni na voljo nobenih drugih alternativ/možnosti zdravljenja. Če je pri bolniku, ki prejema profilakso z zdravilom Hemlibra, indiciran aPCC, začetni odmerek ne sme presegati 50 e./kg; priporočeno je laboratorijsko spremljanje (to naj vključuje najmanj oceno ledvičnega delovanja, preiskave trombocitov in trombotičnih parametrov). Če krvavitev ni obvladana z začetnim odmerkom aPCC do 50 e./kg, je treba dodatne odmerke aPCC uporabiti pod vodstvom ali nadzorom zdravnika; poskrbeti je treba za laboratorijsko spremljanje morebitne diagnoze TMA ali trombembolije in potrditev krvavitve pred ponovnim odmerjanjem. Celotni odmerek aPCC v prvih 24 urah zdravljenja ne sme preseči 100 e./kg. Če lečeči zdravnik razmišlja o zdravljenju z aPCC v odmerku, večjem od maksimalnega 100 e./kg v prvih 24 urah, mora skrbno pretehtati tveganje za TMA in trombembolijo v primerjavi s tveganjem za krvavitve.

Pri bolnikih, ki so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra in sočasno le rFVIIa, v kliničnih študijah niso opazili TMA ali trombotičnih dogodkov.

Smernice za odmerjanje obvodnega zdravila je treba upoštevati še vsaj 6 mesecev po prenehanju profilakse z zdravilom Hemlibra (glejte poglavje 5.2).

Imunogenost

Med kliničnimi študijami so občasno opazili razvoj nevtralizacijskih protiteles proti emicizumabu z zmanjšanjem koncentracije emicizumaba, kar je vodilo do izgube učinkovitosti (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Bolnike s kliničnimi znaki izgube učinkovitosti (npr. več prebojnih krvavitvev) je treba takoj obravnavati, da se oceni etiologija; če obstaja sum na nevtralizacijska protitelesa proti emicizumabu, pridejo v poštev druge terapevtske možnosti.

Vpliv emicizumaba na koagulacijske teste

Emicizumab obnovi aktivnost tenaznega kofaktorja manjkajočega aktiviranega faktorja VIII (FVIIIa). Laboratorijski testi koagulacije, ki temeljijo na intrinzičnem času strjevanja, vključno z aktiviranim časom strjevanja krvi (ACT – activated clotting time) in aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom (npr. aPTČ), merijo celotni čas strjevanja, vključno s časom, potrebnim za aktivacijo FVIII v FVIIIa s trombinom. Takšni testi, ki temeljijo na intrinzični poti, pokažejo pretirano kratke čase strjevanja med uporabo emicizumaba, ki ne zahteva aktivacije s trombinom. Pretirano kratki časi intrinzičnega časa strjevanja nato zmotijo vse teste posameznih faktorjev na podlagi aPTČ, na primer enostopenjski test aktivnosti FVIII (glejte poglavje 4.4, preglednica 1). Emicizumab pa ne vpliva na teste posameznih faktorjev, ki uporabljajo kromogene ali imunske metode, in ti se lahko uporabljajo za oceno koagulacijskih parametrov med zdravljenjem, s specifičnim upoštevanjem značilnosti kromogenih testov aktivnosti FVIII, kot je opisano spodaj.

Kromogeni testi aktivnosti FVIII so lahko izdelani s človeškimi ali govejimi koagulacijskimi beljakovinami. Testi s človeškimi koagulacijskimi faktorji so odzivni na emicizumab, a lahko precenijo njegov klinični hemostatski potencial. Nasprotno testi z govejimi koagulacijskimi faktorji niso občutljivi na emicizumab (ni izmerjene aktivnosti) in jih je mogoče uporabljati za nadzor aktivnosti endogenega ali infundiranega FVIII ali za merjenje inhibitorjev FVIII.

Emicizumab ostane aktiven v prisotnosti inhibitorjev FVIII in tako povzroči lažno negativen rezultat v testih strjevanja na podlagi metode Bethesda za funkcijsko zavrtje FVIII. Namesto tega je mogoče uporabiti kromogeno metodo Bethesda z uporabo kromogenega testa FVIII na podlagi goveje beljakovine, ki ni občutljiv za emicizumab.

Ta dva farmakodinamična označevalca ne odražata resničnega hemostatskega učinka emicizumaba *in vivo* (aPTČ je pretirano kratek in ugotovljena aktivnost FVIII je lahko precenjena), vendar relativno prikažeta prokoagulacijski učinek emicizumaba.

Če povzamemo, se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Hemlibra, ne sme uporabljati rezultatov laboratorijskih testov intrinzične poti strjevanja za nadzor aktivnosti, določanje odmerkov za nadomeščanje faktorja ali antikoagulacijo ali za merjenje titrov inhibitorjev FVIII. Previdnost je potrebna, če se uporabijo laboratorijske preiskave, ki temeljijo na intrinzični poti strjevanja, saj lahko napačna razlaga njihovih rezultatov povzroči nezadostno zdravljenje bolnikov s krvavitvami, kar lahko povzroči hude ali življenjsko ogrožajoče krvavitve.

Laboratorijski testi, na katere emicizumab vpliva oziroma ne vpliva, so prikazani v preglednici 1, spodaj. Zaradi dolgega razpolovnega časa lahko ti učinki na teste koagulacije trajajo do 6 mesecev po zadnjem odmerku (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 1. Koagulacijski testi, na katere emicizumab vpliva oziroma ne vpliva

Testi, na katere emicizumab vpliva	Testi, na katere emicizumab ne vpliva
- aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) - metoda Bethesda (na podlagi strjevanja) za titer inhibitorjev FVIII - enostopenjska metoda določanja aktivnosti faktorja na podlagi aPTČ - neodzivnost na aktivirani protein C na podlagi aPTČ (APC-R) - aktivirani čas strjevanja (ACT)	- metoda Bethesda (goveji kromogeni) za titer inhibitorjev FVIII - trombinski čas (TČ) - enostopenjska metoda določanja aktivnosti faktorja na podlagi protrombinskega časa (PČ) - kromogena metoda določanja aktivnosti faktorja razen FVIII¹ - imunske metode (npr. ELISA, turbidimetrične metode) - genetski testi koagulacijskih faktorjev (npr. faktor V Leiden, protrombin 20210)

¹Za pomembne informacije glede kromogenih metod določanja aktivnosti FVIII glejte poglavje 4.4.

Pediatrska populacija

Pri otrocih, mlajših od 1 leta, ni podatkov. Razvoj hemostatičnega sistema pri novorojenčkih in dojenčkih je dinamičen in se spreminja, zato je treba pri teh bolnikih za oceno koristi in tveganja upoštevati relativno koncentracijo prokoagulacijskih in antikoagulacijskih beljakovin, vključno z možnim tveganjem za trombozo (npr. trombozo, povezano s centralnim venskim katetrom).

Izobraževalna gradiva

Zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, uporabljali ali nadzirali dajanje zdravila Hemlibra, morajo poskrbeti, da bodo prejeli in se seznanili z izobraževalnim gradivom za zdravnike. Zdravstveni delavci morajo bolnikom in njihovim skrbnikom predstaviti koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom Hemlibra ter se z bolniki in skrbniki o njih pogovoriti, poskrbeti pa morajo tudi, da bodo bolniki/skrbniki prejeli kartico za bolnika in vodnik za bolnike/skrbnike. Bolniku/skrbniku je treba naročiti, naj ima kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokaže vsem zdravstvenim delavcem, s katerimi se bo posvetoval.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z emicizumabom ni bilo izvedenih ustreznih ali dobro kontroliranih študij medsebojnega delovanja.

Klinične izkušnje kažejo, da obstaja medsebojno delovanje med emicizumabom in aPCC (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Na podlagi predkliničnih poskusov obstaja možnost hiperkoagulabilnosti z rFVIIa ali FVIII in emicizumabom. Emicizumab poveča koagulacijski potencial, zato so lahko odmerki rFVIIa ali FVIII, potrebni za doseganje hemostaze, manjši kot brez profilakse z zdravilom Hemlibra.

V primeru trombotičnega zapleta mora zdravnik razmisliti o prenehanju uporabe rFVIIa ali FVIII in prekiniti profilakso z zdravilom Hemlibra, kot je klinično indicirano. Nadaljnje zdravljenje je treba prilagoditi kliničnemu poteku pri posameznem bolniku.

- Pri odločitvi o spremembah odmerka je treba upoštevati razpolovni čas zdravil. Učinek prekinitve zdravljenja z emicizumabom morda ne bo takojšen.
- Nadomestno zdravljenje s koagulacijskimi faktorji lahko vodimo s pomočjo kromogenih testov aktivnosti FVIII, razmisliti pa velja tudi o testih za ugotavljanje morebitnih trombotičnih stanj.

Izkušnje s sočasno uporabo antifibrinolitikov z aPCC ali rFVIIa pri bolnikih, ki prejemajo profilakso z zdravilom Hemlibra, je malo. Pri bolnikih, ki prejemajo emicizumab, je treba upoštevati možnost trombotičnih dogodkov, če se sistemski antifibrinolitiki uporabljajo v kombinaciji z aPCC ali rFVIIa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi, ki prejemajo zdravilo Hemlibra, morajo med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 5.2).

Nosečnost

Kliničnih študij o uporabi emicizumaba pri nosečnicah ni. Študij sposobnosti razmnoževanja na živalih z zdravilom Hemlibra niso izvedli. Ni znano, ali lahko emicizumab škoduje plodu, če je uporabljen pri nosečnici, in ali lahko vpliva na reprodukcijsko sposobnost. Zdravilo Hemlibra naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če možne koristi za mater odtehtajo možna tveganja za plod. Pri tem je treba upoštevati, da se tveganje za trombozo med nosečnostjo in po porodu poveča in da je več zapletov med nosečnostjo povezanih z večjim tveganjem za diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK).

Dojenje

Ni znano, ali se emicizumab izloča v materinem mleku. Študij za oceno vpliva emicizumaba na nastajanje materinega mleka ali za oceno njegove prisotnosti v materinem mleku niso izvedli. Znano je, da je človeški IgG pri človeku prisoten v materinem mleku. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitve/prenehanje zdravljenja z zdravilom Hemlibra, z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za bolnico.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Podatkov o plodnosti pri človeku ni na voljo. Vpliv emicizumaba na plodnost moških in žensk ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Hemlibra nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Splošni varnostni profil zdravila Hemlibra temelji na podatkih iz kliničnih študij in spremljanja po prihodu zdravila na trg. Najresnejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah zdravila Hemlibra, so bili trombotična mikroangiopatija (TMA) in trombotični dogodki, vključno s trombozo kavernoznega sinusa in povrhnjo vensko trombozo s sočasno nekrozo kože (glejte spodaj in poglavje 4.4).

Najpogostejši neželeni učinki, zabeleženi pri ≥ 10 % bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila Hemlibra, so bili: reakcije na mestu injiciranja (19,4 %), artralgijska (14,2 %) in glavobol (14,0 %).

Iz kliničnih študij so se zaradi neželenih učinkov umaknili skupno trije bolniki (0,7 %), ki so prejeli zdravilo Hemlibra za profilakso; ti neželeni učinki so bili TMA, nekroza kože s sočasnim povrhnjim tromboflebitisom ter glavobol.

Seznam neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki temeljijo na podatkih spremljanja po prihodu zdravila na trg in kumulativnih podatkih petih kliničnih študij faze III (študij pri odraslih in mladostnikih [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 in BO39182 – HAVEN 4], študije pri bolnikih iz vseh starostnih skupin [BO41423 – HAVEN 6] in študije pri pediatričnih bolnikih [BH29992 - HAVEN 2]), v katerih je skupno 444 bolnikov s hemofilijo A prejelo vsaj en odmerek zdravila Hemlibra za redno profilakso (glejte poglavje 5.1). Tristo sedem bolnikov (69,1 %) iz klinične študije je bilo odraslih (od teh sta bili dve ženski), 61 (13,7 %) mladostnikov (≥ 12 do < 18 let), 71 (16,0 %) otrok (≥ 2 do < 12 let) in pet (1,1 %) dojenčkov in malčkov (1 mesec do < 2 leti). Mediana izpostavljenosti v študijah je bila 32 tednov (razpon: od 0,1 do 94,3 tedna).

Neželeni učinki v kliničnih študijah faze III in spremljanju po prihodu zdravila na trg so naštet po organskih sistemih MedDRA (preglednica 2). Ustrezne kategorije pogostnosti za vsak neželeni učinek temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Povzetek neželenih učinkov iz vseh kliničnih študij HAVEN in spremljanja po prihodu zdravila Hemlibra na trg

Organski sistem	Neželeni učinki (prednostni izraz, MedDRA)	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombotična mikroangiopatija	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
Žilne bolezni	povrhnji tromboflebitis	občasni
	tromboza kavernoznega sinusa ^a	občasni
Bolezni prebavil	driska	pogosti

Organski sistem	Neželeni učinki (prednostni izraz, MedDRA)	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	nekroza kože	občasni
	angioedem	občasni
	urtikarija	pogosti
	izpuščaj	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	zelo pogosti
	mialgija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja	zelo pogosti
	zvišana telesna temperatura	pogosti
	zmanjšan terapevtski odziv ^b	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
^a Žilne bolezni so sekundarni organski sistem za trombozo kavernoznega sinusa. ^b Pri pojavu nevtralizacijskih protiteles proti emicizumabu z zmanjšanjem koncentracije emicizumaba so poročali o izgubi učinkovitosti (zmanjšanem terapevtskem odzivu), ki se je pokazala s povečanjem prebojnih krvavitev (glejte Opis izbranih neželenih učinkov ter poglavji 4.4 in 5.1).		

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombotična mikroangiopatija

V združenih kliničnih študijah faze III so o primerih TMA poročali pri manj kot 1 % bolnikov (3/444) ter pri 9,7 % bolnikov (3/31), ki so med zdravljenjem z emicizumabom prejeli vsaj en odmerek aPCC. Vsi 3 primeri TMA so se pojavili, ko je bila med zdravljenjem uporabljena povprečna kumulativna količina > 100 e./kg/24 ur aPCC 24 ur ali več (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih so se pojavile trombocitopenija, mikroangiopatska hemolitična anemija in akutna okvara ledvic, brez hudega pomanjkanja aktivnosti ADAMTS13. Ko je TMA izzvenela, je en bolnik nadaljeval zdravljenje z zdravilom Hemlibra brez ponovitve.

Trombotični dogodki

V združenih kliničnih študijah faze III so o resnih trombotičnih dogodkih poročali pri manj kot 1 % bolnikov (2/444) ter pri 6,5 % bolnikov (2/31), ki so med zdravljenjem z emicizumabom prejeli vsaj en odmerek aPCC. Oba resna trombotična dogodka sta se pojavila, ko je bila med zdravljenjem uporabljena povprečna kumulativna količina > 100 e./kg/24 ur aPCC 24 ur ali več. Ko je trombotični dogodek izzvenel, je en bolnik nadaljeval zdravljenje z zdravilom Hemlibra brez ponovitve (glejte poglavje 4.4).

Opredelitev interakcije med emicizumabom in zdravljenjem z aPCC v ključnih kliničnih študijah

Evidentiranih je bilo 82 primerov zdravljenja z aPCC* pri bolnikih, ki so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra. V osmih primerih (10 %) so bolniki v 24 urah ali več prejeli povprečno kumulativno količino aPCC > 100 e./kg/24 ur; v dveh od teh osmih primerov so se pojavili trombotični dogodki in v treh od osmih primerov se je pojavila TMA (preglednica 3). Preostali primeri zdravljenja z aPCC niso bili povezani s TMA ali trombotičnimi dogodki. Med vsemi zdravljenji z aPCC jih je 68 % obsegalo le eno infuzijo < 100 e./kg.

Preglednica 3. Opredelitev zdravljenja z aPCC* v združenih kliničnih študijah faze III

Trajanje zdravljenja z aPCC	Povprečna kumulativna količina aPCC v 24 urah (e./kg/24 ur)		
	< 50	50–100	> 100
< 24 ur	9	47	13
24–48 ur	0	3	1 ^b
> 48 ur	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Primer zdravljenja z aPCC je opredeljen kot vsi odmerki aPCC, ki jih je bolnik prejel iz kakršnega koli razloga, do 36-urnega obdobja brez zdravljenja. Vključuje vse primere zdravljenja z aPCC, razen tistih v prvih 7 dneh in tistih, ki so se zgodili 30 dni po prekinitvi zdravljenja Hemlibra.

^a Trombotična mikroangiopatija

^b Trombotičen dogodek

Reakcije na mestu injiciranja

V združenih kliničnih študijah faze III so zelo pogosto (19,4 %) poročali o reakcijah na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja, opažene v kliničnih študijah zdravila Hemlibra, niso bile resne in so bile blage do zmerne; 94,9 % jih je minilo brez zdravljenja. Najpogostejše zabeleženi simptomi reakcij na mestu injiciranja so bili eritem na mestu injiciranja (10,6 %), bolečina na mestu injiciranja (4,1 %), srbenje na mestu injiciranja (2,9 %) in oteklina na mestu injiciranja (2,7 %).

Imunogenost

V združenih kliničnih študijah faze III za zdravilo Hemlibra so se občasno pojavila nevtralizacijska protitelesa proti emicizumabu, povezana z zmanjšanjem koncentracije emicizumaba (glejte poglavje 5.1). Pri enem bolniku, ki so se mu pojavila nevtralizacijska protitelesa proti emicizumabu z zmanjšanjem koncentracije emicizumaba, so po petih tednih zdravljenja ugotovili izgubo učinkovitosti (pokazala se je s prebojnimi krvavitvami) in bolnik je zdravljenje z zdravilom Hemlibra pozneje prenehal (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija

Proučevana pediatrična populacija je obsegala skupno 137 bolnikov; 5 (3,6 %) od teh so bili dojenčki ali malčki (starost od 1 meseca do manj kot 2 leti), 71 (51,8 %) je bilo otrok (starost od 2 leti do manj kot 12 let) in 61 (44,5 %) je bilo mladostnikov (starost od 12 do manj kot 18 let). Varnostne značilnosti zdravila Hemlibra pri dojenčkih, otrocih, mladostnikih in odraslih so se na splošno skladale.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Hemlibra je malo.

Simptomi

Naključno preveliko odmerjanje lahko povzroči hiperkoagulabilnost.

Ukrepanje

Bolniki, ki naključno prejmejo prevelik odmerek, se morajo nemudoma obrniti na zdravnika. Treba jih je skrbno nadzorovati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, drugi hemostatiki za sistemsko zdravljenje; oznaka ATC: B02BX06

Mehanizem delovanja

Emicizumab je humanizirano monoklonsko protitelo - spremenjeni imunoglobulin G4 (IgG4) z bispecifično strukturo protitelesa.

Emicizumab poveže aktivirani faktor IX in faktor X in tako obnovi funkcijo manjkajočega FVIIIa, ki je potrebna za učinkovito hemostazo.

Emicizumab nima strukturne sorodnosti ali homolognosti zaporedja s FVIII in tako ne povzroči in ne pospešuje razvoja neposrednih inhibitorjev FVIII.

Farmakodinamični učinki

Profilaktično zdravljenje z zdravilom Hemlibra skrajša aPTČ in poveča aktivnost FVIII (rezultat, dobljen z uporabo kromogenega testa s človeškimi koagulacijskimi faktorji). Ta dva farmakodinamična označevalca ne odražata resničnega hemostatskega učinka emicizumaba *in vivo* (aPTČ je pretirano kratek in ugotovljena aktivnost FVIII je lahko precenjena), vendar relativno prikažeta prokoagulacijski učinek emicizumaba.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Hemlibra za rutinsko profilakso pri bolnikih s hemofilijo A so ocenili v petih kliničnih študijah (treh študijah pri odraslih in mladostniških bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji FVIII ali brez njih [HAVEN 1, HAVEN 3 in HAVEN 4], eni študiji pri pediatričnih bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji FVIII [HAVEN 2] in eni študiji pri bolnikih iz vseh starostnih skupin z lahko ali srednjo stopnjo hemofilije A brez inhibitorjev FVIII [HAVEN 6]).

Klinične študije pri odraslih in mladostniških bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji FVIII ali brez njih

Bolniki (stari ≥ 12 let s telesno maso > 40 kg) s hemofilijo A brez inhibitorjev FVIII (študija BH30071 – HAVEN 3)

Študija HAVEN 3 je bila randomizirana, multicentrična klinična študija faze III z odprtim načrtom zdravljenja pri 152 odraslih in mladostnikih moškega spola (starih ≥ 12 let s telesno maso > 40 kg) s hudo hemofilijo A brez inhibitorjev FVIII, ki so predhodno ali občasno ("po potrebi") ali profilaktično prejeli zdravljenje s FVIII. Bolniki so prejeli zdravilo Hemlibra subkutano v odmerku 3 mg/kg enkrat na teden prve štiri tedne, nato pa ali 1,5 mg/kg enkrat na teden (skupini A in D) ali 3 mg/kg na dva tedna (skupina B) oziroma nobene profilakse (skupina C). Bolniki v skupini C so lahko prešli na zdravilo Hemlibra (3 mg/kg na dva tedna), ko so dokončali vsaj 24 tednov brez profilakse. V skupinah A in B je bilo po 24 tednih dovoljeno povečanje odmerka na 3 mg/kg pri bolnikih, ki so imeli dve kvalificirani krvavitvi ali več (tj. spontani in klinično pomembni krvavitvi v stanju dinamičnega ravnovesja). Bolnikom v skupini D so odmerek lahko povečali po drugi kvalificirani krvavitvi. Ob času primarne analize je bilo povečanje vzdrževalnega odmerka zabeleženo pri petih bolnikih.

Devetinosemdeset (89) bolnikov, predhodno občasno ("po potrebi") zdravljenih s FVIII, so v razmerju 2:2:1 randomizirali na prejemanje zdravila Hemlibra bodisi enkrat na teden (skupina A, n = 36) bodisi na dva tedna (skupina B, n = 35) ali na obravnavo brez profilakse (skupina C, n = 18) s stratifikacijo po krvavitvah v zadnjih 24 tednih (< 9 ali ≥ 9). Triinšestdeset (63) bolnikov, predhodno zdravljenih s profilaktičnim FVIII, je bilo vključenih v skupino D in so prejeli zdravilo Hemlibra (1,5 mg/kg enkrat na teden).

Primarni cilj študije je bil med bolniki, predhodno občasno zdravljenimi s FVIII, oceniti učinkovitost profilaktične uporabe zdravila Hemlibra vsak teden (skupina A) ali vsaka dva tedna (skupina B) v primerjavi z bolniki brez profilakse (skupina C) na podlagi števila krvavitev, ki so zahtevale zdravljenje s koagulacijskimi faktorji (glejte preglednico 4). Med drugimi cilji študije sta bila ocena randomizirane primerjave skupin A oz. B s skupino C glede učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra, kar zadeva zmanjšanje števila vseh krvavitev, spontanih krvavitev, krvavitev v sklepe in krvavitev v tarčne sklepe (glejte preglednico 4), ter ocena bolnikove preference glede zdravljenja na podlagi ankete o preferenci.

Učinkovitost profilakse z zdravilom Hemlibra so primerjali tudi s predhodnim profilaktičnim zdravljenjem s FVIII (skupina D) pri bolnikih, ki so pred vključitvijo sodelovali v neintervencijski študiji (glejte preglednico 5). V to primerjavo so bili vključeni le bolniki iz neintervencijske študije, ker so bili podatki o krvavitvah in zdravljenju zbrani enako podrobno kot v študiji HAVEN 3. Neintervencijska študija je opazovalna študija, katere glavni cilj je zajeti podrobne klinične podatke o krvavitvah in uporabi zdravil za hemofilijo pri bolnikih s hemofilijo A zunaj okvirja intervencijske študije.

Bolniki (stari ≥ 12 let) s hemofilijo A z inhibitorji FVIII (študija BH29884 – HAVEN 1)

Študija HAVEN 1 je bila randomizirana, multicentrična, odprta klinična študija pri 109 mladostnikih in odraslih moškega spola (starih > 12 let) s hemofilijo A, ki so imeli inhibitorje FVIII in so predhodno prejeli bodisi občasno ali profilaktično zdravljenje z obvodnimi zdravili (aPCC in rFVIIa). V študiji so bolniki prejeli tedensko profilakso z zdravilom Hemlibra (skupine A, C in D) – 3 mg/kg enkrat na teden štiri tedne in nato 1,5 mg/kg enkrat na teden v nadaljevanju – ali pa nobene profilakse (skupina B). Bolniki, randomizirani v skupino B, so lahko prešli na profilakso z zdravilom Hemlibra, potem ko so dokončali vsaj 24 tednov brez profilakse. Po 24 tednih profilakse z zdravilom Hemlibra je bilo za bolnike, ki so imeli dve kvalificirani krvavitvi ali več (tj. spontana in preverjena klinično pomembna krvavitev, ki se je pojavila v stanju dinamičnega ravnovesja) dovoljeno povečanje odmerka na 3 mg/kg enkrat na teden. V času primarne analize so dvema bolnikoma vzdrževalni odmerek povečali na 3 mg/kg enkrat na teden.

Triinpetdeset bolnikov, ki so predhodno občasno ("po potrebi") prejeli obvodna zdravila, so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje profilakse z zdravilom Hemlibra (skupina A) ali na obravnavo brez profilakse (skupina B), s stratifikacijo glede na delež krvavitev v predhodnih 24 tednih (< 9 ali ≥ 9).

Devetinštirideset bolnikov, ki so predhodno prejeli profilakso z obvodnimi zdravili, so vključili v skupino C, da so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra. Sedem bolnikov, ki so predhodno občasno ("po potrebi") prejeli obvodna zdravila in so pred vključitvijo sodelovali v neintervencijski študiji, a se niso mogli vključiti v študijo HAVEN 1 pred zaključkom skupin A in B, so vključili v skupino D in so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra.

Primarni cilj študije je bil med bolniki, predhodno občasno (po potrebi) zdravljenimi z obvodnimi zdravili, oceniti učinek zdravljenja tedenske profilakse z zdravilom Hemlibra v primerjavi z obravnavo brez profilakse (skupina A v primerjavi s skupino B) na število krvavitev, ki so zahtevale zdravljenje s koagulacijskimi faktorji skozi čas (najmanj 24 tednov ali do datuma prenehanja) (glejte preglednico 6). Drugi sekundarni cilji randomizirane primerjave skupin A in B so bili učinkovitost tedenske profilakse z zdravilom Hemlibra na zmanjšanje števila vseh krvavitev, spontanih krvavitev, krvavitev v sklepe in krvavitev v tarčne sklepe (glejte preglednico 6) ter ocena bolnikove zdravstvene kakovosti življenja (HRQoL - health-related quality of life) in zdravstvenega stanja (glejte preglednici 10 in 11). Povprečni čas izpostavljenosti (std. odklon) vseh bolnikov v študiji je bil 21,38 tedna (12,01). Povprečni časi izpostavljenosti (std. odklon) po posameznih terapevtskih skupinah so bili 28,86 tedna (8,37) v skupini A, 8,79 (3,62) v skupini B, 21,56 (11,85) v skupini C in 7,08 (3,89) v skupini D. En bolnik v skupini A se je iz študije umaknil pred uvedbo zdravila Hemlibra.

Študija je ocenila tudi učinkovitost tedenske profilakse z zdravilom Hemlibra v primerjavi s predhodno občasno (po potrebi) oziroma profilaktično uporabo obvodnih zdravil (ločeni primerjavi) pri bolnikih, ki so pred vključitvijo v to študijo sodelovali v neintervencijski študiji (skupini A oziroma C) (glejte preglednico 7).

Bolniki (≥ 12 let) s hemofilijo A z inhibitorji FVIII ali brez njih (študija BO39182 – HAVEN 4)

Zdravilo Hemlibra so proučevali v multicentrični klinični študiji faze III z eno samo skupino pri 41 odraslih in mladostnikih moškega spola (starih ≥ 12 let in s telesno maso > 40 kg), ki so imeli hemofilijo A z inhibitorji FVIII ali hudo hemofilijo A brez inhibitorjev FVIII in so predhodno ali občasno ("po potrebi") ali profilaktično prejeli zdravljenje z obvodnimi zdravili ali FVIII. Bolniki so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra – v odmerku 3 mg/kg enkrat na teden štiri tedne in nato 6 mg/kg na štiri tedne. Primarni cilj študije je bila ocena učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra, uporabljenim na štiri tedne, na vzdrževanje ustreznega nadzora krvavitev (na podlagi zdravljenih krvavitev). Drugi cilji so bili ocena klinične učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra na vse krvavitve, zdravljene spontane krvavitve, zdravljene krvavitve v sklepe in zdravljene krvavitve v tarčne sklepe (glejte preglednico 8). Na podlagi ankete o preferenci je bila ocenjena tudi preferenca bolnikov glede zdravljenja.

Bolniki (vseh starosti) z lahko ali srednjo stopnjo hemofilije A brez inhibitorjev FVIII (študija BO41423 – HAVEN 6)

Študija HAVEN 6 je bila multicentrična, odprta klinična študija faze III z eno samo skupino. Vanjo je bilo vključenih 71 z emicizumabom zdravljenih bolnikov (vseh starosti) z lahko ($n = 20$ [28,2 %]) ali srednjo stopnjo ($n = 51$ [71,8 %]) hemofilije A brez inhibitorjev FVIII, pri katerih je bila po raziskovalčevi oceni indicirana profilaksa. Večina bolnikov je bila moških (69 bolnikov [97,2 %]), 2 pa sta bili ženski (2,8 %). Ob vstopu v raziskavo je 34 bolnikov (47,9 %) prejelo občasno zdravljenje in 37 (52,1 %) profilaktično zdravljenje s FVIII. Bolniki so prejeli zdravilo Hemlibra subkutano v odmerku 3 mg/kg enkrat na teden prve 4 tedne, potem pa od 5. tedna dalje eno od naslednjih vzdrževalnih shem po bolnikovi izbiri: 1,5 mg/kg enkrat na teden ($n = 24$ [33,8 %]), 3 mg/kg na 2 tedna ($n = 39$ [54,9 %]) ali 6 mg/kg na 4 tedne ($n = 8$ [11,3]). Po 24 tednih je bilo dovoljeno povečanje odmerka na 3 mg/kg na teden pri bolnikih, ki so imeli dve ali več kvalificiranih krvavitev (tj. spontano in klinično pomembno krvavitev v stanju dinamičnega ravnovesja). Ob času vmesne analize niso pri nobenem bolniku zabeležili povečanega vzdrževalnega odmerka.

Primarni cilj učinkovitosti študije je bila ocena učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra na podlagi števila krvavitev, ki so zahtevale zdravljenje s koagulacijskimi faktorji skozi čas (tj. delež zdravljenih krvavitev, glejte preglednico 9). Med drugimi cilji sta bila ocena učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra na podlagi števila vseh krvavitev, spontanih krvavitev, krvavitev v sklepe in krvavitev v ciljne sklepe skozi čas ter ocena zdravstvene kakovosti življenja po navedbi bolnika na podlagi vprašalnika CATCH (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia) skozi čas.

HAVEN 3

Rezultati učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra v primerjavi z obravnavo brez profilakse, kar zadeva delež zdravljenih krvavitev, vseh krvavitev, zdravljenih spontanih krvavitev, zdravljenih krvavitev v sklepe in zdravljenih krvavitev v tarčne sklepe so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4. Študija HAVEN 3: Na leto preračunani delež krvavitev v skupini, ki je prejela profilakso z zdravilom Hemlibra, v primerjavi s skupino brez profilakse pri bolnikih, starih ≥ 12 let z inhibitorji FVIII

Opazovani dogodek	Skupina C: Brez profilakse (n = 18)	Skupina A: 1,5 mg/kg zdravila Hemlibra na teden (n = 36)	Skupina B: 3 mg/kg zdravila Hemlibra na 2 tedna (n = 35)
Zdravljene krvavitve			
ABR (95-% IZ)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	neaplikabilno	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% bolnikov z 0 krvavitvami (95-% IZ)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediani ABR (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Vse krvavitve			
ABR (95-% IZ)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	neaplikabilno	95 % (0,05), < 0,0001	94 % (0,06), < 0,0001
% bolnikov z 0 krvavitvami (95-% IZ)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Zdravljene spontane krvavitve			
ABR (95-% IZ)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	neaplikabilno	94 % (0,06), < 0,0001	98 % (0,02), < 0,0001
% bolnikov z 0 krvavitvami (95-% IZ)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Zdravljene krvavitve v sklepe			
ABR (95-% IZ)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	neaplikabilno	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% bolnikov, ki niso imeli nobene krvavitve (95-% IZ)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Opazovani dogodek	Skupina C: Brez profilakse (n = 18)	Skupina A: 1,5 mg/kg zdravila Hemlibra na teden (n = 36)	Skupina B: 3 mg/kg zdravila Hemlibra na 2 tedna (n = 35)
Zdravljene krvavitve v tarčne sklepe			
ABR (95-% IZ)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	neaplikabilno	95 % (0,05), < 0,0001	95 % (0,05), < 0,0001
% bolnikov, ki niso imeli nobene krvavitve (95-% IZ)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Razmerje deležev in interval zaupanja (IZ) so dobljeni na podlagi modela z negativno binomsko regresijo (NBR), vrednost p pa s stratificiranim Waldovim testom s primerjavo letnega deleža krvavitev med opredeljenima skupinama. Skupina C: vključuje le obdobje brez profilakse. Definicije krvavitev so prirejene na podlagi meril ISTH. Zdravljene krvavitve = krvavitve, zdravljene s FVIII. Vse krvavitve = krvavitve, ki so bile in ki niso bile zdravljene s FVIII. Za bolnike, pri katerih je bil odmerek povečan, so vključeni le podatki pred povečanjem odmerka. Bolniki, izpostavljeni emicizumabu, so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom 3 mg/kg/teden za 4 tedne. ABR (annualized bleed rate) = na leto preračunani delež krvavitev, IZ = interval zaupanja, RR (rate ratio) = razmerje deležev, IQR (interquartile range) = kvartilni razpon (od 25. do 75. percentila).			

V intraindividualni analizi klinične študije HAVEN 3 je profilaksa z zdravilom Hemlibra statistično značilno ($p < 0,0001$) zmanjšala (68 %) delež krvavitev za zdravljene krvavitve v primerjavi s predhodno profilakso s FVIII iz neintervencijske študije pred vključitvijo v to študijo (glejte preglednico 5).

Preglednica 5. Študija HAVEN 3: Intraindividualna primerjava na leto preračunanega deleža krvavitev (zdravljene krvavitve) med profilakso z zdravilom Hemlibra v primerjavi s predhodno profilakso s FVIII

Opazovani dogodek	Skupina D _{neintervencijska študija} : predhodna profilaksa s FVIII (n = 48)	Skupina D: 1,5 mg/kg zdravila Hemlibra na teden (n = 48)
Mediano obdobje učinkovitosti (tedni)	30,1	33,7
Zdravljene krvavitve		
ABR (95-% IZ)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% zmanjšanja (RR), vrednost p	68 % (0,32); < 0,0001	
% bolnikov, ki niso imeli nobene krvavitve (95-% IZ)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Mediani ABR (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
Razmerje deležev in interval zaupanja (IZ) so dobljeni na podlagi modela z negativno binomsko regresijo (NBR), vrednost p pa s stratificiranim Waldovim testom s primerjavo letnega deleža krvavitev med opredeljenima skupinama Intraindividualni primerjalni podatki iz neintervencijske študije. Vključeni so le bolniki, ki so sodelovali v neintervencijski študiji in v študiji HAVEN 3. Za bolnike, pri katerih je bil odmerek povečan, so vključeni le podatki pred povečanjem odmerka. Zdravljene krvavitve = krvavitve, zdravljene s FVIII. Definicije krvavitev so prirejene na podlagi meril ISTH. ABR (annualized bleed rate) = na leto preračunani delež krvavitev, IZ = interval zaupanja, RR (rate ratio) = razmerje deležev, IQR (interquartile range) = kvartilni razpon (od 25. do 75. percentila). Čeprav so pri profilaksi z emicizumabom opazili večjo adherenco kot pri predhodni profilaksi s FVIII, razlike v na leto preračunanem deležu krvavitev pri bolnikih s komplianco profilakse s FVIII $\geq 80\%$ ali $< 80\%$ glede na standardne zahteve predpisovanja, ni bilo mogoče določiti (podatke moramo zaradi majhnih velikosti vzorcev previdno interpretirati). Zaradi kratkega razpolovnega časa FVIII se po prenehanju zdravljenja z njim ne predvideva učinek prenosa. Za zagotovitev varnosti in strokovnega znanja o tehniki injiciranja je bilo treba dajati pod nadzorom le prvih pet odmerkov emicizumaba. Podobno kot pri profilaksi s FVIII je bilo dajanje zdravila doma dovoljeno za vse nadaljnje odmerke emicizumaba. Vse bolnike so zdravili strokovnjaki za hemofilijo, ki so potrdili, da so bolniki, vključeni v intraindividualno primerjavo, prejeli zadostno profilakso s FVIII, je zagotavljalo enako običajno profilaktično oskrbo med študijskimi centri in bolniki.		

HAVEN 1

Rezultati učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra v primerjavi z obravnavo brez profilakse, kar zadeva delež zdravljenih krvavitev, vseh krvavitev, zdravljenih spontanih krvavitev, zdravljenih krvavitev v sklepe in zdravljenih krvavitev v tarčne sklepe, so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6. Študija HAVEN 1: Na leto preračunani delež krvavitev v skupini, ki je prejela profilakso z zdravilom Hemlibra, v primerjavi s skupino brez profilakse pri bolnikih, starih ≥ 12 let z inhibitorji FVIII

Opazovani dogodek	Skupina B: brez profilakse	Skupina A: 1,5 mg/kg zdravila Hemlibra na teden
	n = 18	n = 35
Zdravljene krvavitve		
ABR (95-% IZ)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	87 % (0,13), < 0,0001	
% bolnikov z 0 krvavitvami (95-% IZ)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Mediani ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Vse krvavitve		
ABR (95-% IZ)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	80 % (0,20), < 0,0001	
% bolnikov z 0 krvavitvami (95-% IZ)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Zdravljene spontane krvavitve		
ABR (95-% IZ)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	92 % (0,08), < 0,0001	
% bolnikov z 0 krvavitvami (95-% IZ)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Zdravljene krvavitve v sklepe		
ABR (95-% IZ)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	89 % (0,11), 0,0050	
% bolnikov z 0 krvavitvami (95-% IZ)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Zdravljene krvavitve v tarčne sklepe		
ABR (95-% IZ)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% zmanjšanje (RR), vrednost p	95 % (0,05), 0,0002	
% bolnikov, ki niso imeli nobene krvavitve (95-% IZ)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Razmerje deležev in interval zaupanja (IZ) so dobljeni na podlagi modela z negativno binomsko regresijo (NBR), vrednost p pa s stratificiranim Waldovim testom s primerjavo deleža krvavitev med opredeljenima skupinama. Skupina B: vključuje le obdobje brez profilakse. Definicije krvavitev so prirejene na podlagi meril ISTH. Zdravljene krvavitve = krvavitve, zdravljene z obvodnimi zdravili. Vse krvavitve = krvavitve, ki so bile in ki niso bile zdravljene z obvodnimi zdravili. Za bolnike, pri katerih je bil odmerek povečan, so vključeni le podatki pred povečanjem odmerka. Bolniki, izpostavljeni emicizumabu, so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom 3 mg/kg/teden za 4 tedne. ABR (annualized bleed rate) = na leto preračunani delež krvavitev, IZ = interval zaupanja, RR (rate ratio) = razmerje deležev, IQR (interquartile range) = kvartilni razpon (od 25. do 75. percentila).		

V intraindividualni analizi študije HAVEN 1 je profilaksa z zdravilom Hemlibra dosegla statistično značilno ($p = 0,0003$) in klinično pomembno zmanjšanje (79 %) deleža krvavitev za zdravljene krvavitve v primerjavi s predhodno profilakso z obvodnimi zdravili, evidentirano v neintervencijski študiji pred vključitvijo v to študijo (glejte preglednico 7).

Preglednica 7. Študija HAVEN 1: Intraindividualna primerjava na leto preračunanega deleža krvavitev (zdravljene krvavitve) med profilakso z zdravilom Hemlibra v primerjavi s predhodno profilakso z obvodnim zdravilom (bolniki iz neintervencijske študije)

Opazovani dogodek	Skupina C _{neintervencijska študija} : predhodna profilaksa z obvodnim zdravilom	Skupina C: zdravilo Hemlibra 1,5 mg/kg na teden
	n = 24	n = 24
Zdravljene krvavitve		
ABR (95-% IZ)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% bolnikov, ki niso imeli nobene krvavitve (95-% IZ)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediani ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% zmanjšanja (RR), vrednost p	79 % (0,21), 0,0003	
Razmerje deležev in interval zaupanja (IZ) so dobljeni na podlagi modela z negativno binomsko regresijo (NBR), vrednost p pa s stratificiranim Waldovim testom s primerjavo ABR med opredeljenima skupinama. Intraindividualni primerjalni podatki iz neintervencijske študije. Vključeni so le bolniki, ki so sodelovali v neintervencijski študiji in v študiji HAVEN 1. Za bolnike, pri katerih je bil odmerek povečan, so vključeni le podatki pred povečanjem odmerka. Zdravljene krvavitve = krvavitve, zdravljene z obvodnimi zdravili. Definicije krvavitev so prirejene na podlagi meril ISTH. ABR (annualized bleed rate) = na leto preračunani delež krvavitev, IZ = interval zaupanja, RR = razmerje deležev, IQR = kvartilni razpon (od 25. do 75. percentila). Čeprav so pri profilaksi z emicizumabom opazili večjo aderenza kot pri predhodni profilaksi z obvodnimi zdravili, razlike v na leto preračunanem deležu krvavitev pri bolnikih s kompliance profilakse z obvodnimi zdravili ≥ 80 % ali < 80 % glede na standardne zahteve predpisovanja, ni bilo mogoče določiti (podatke moramo zaradi majhnih velikosti vzorcev previdno interpretirati). Zaradi kratkega razpolovnega časa obvodnih zdravil se po prenehanju zdravljenja z njimi ne predvideva učinek prenosa. Za zagotovitev varnosti in strokovnega znanja o tehniki injiciranja je bilo treba dajati pod nadzorom le prvih pet odmerkov emicizumaba. Podobno kot pri profilaksi z obvodnimi zdravili je bilo dajanje zdravila doma dovoljeno za vse nadaljnje odmerke emicizumaba.		

HAVEN 4

Preglednica 8 prikazuje rezultati primarne analize učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra na štiri tedne, kar zadeva delež zdravljenih krvavitev, vseh krvavitev, zdravljenih spontanih krvavitev, zdravljenih krvavitev v sklepe in zdravljenih krvavitev v tarčne sklepe (glejte preglednico 8). Enainštirideset (41) bolnikov, starih ≥ 12 let, so ocenili glede učinkovitosti v času opazovanja, ki je mediano trajal 25,6 tedna (razpon: od 24,1 do 29,4).

Preglednica 8. Študija HAVEN 4: Na leto preračunani delež krvavitev med profilakso z zdravilom Hemlibra pri bolnikih, starih ≥ 12 let z inhibitorji FVIII ali brez njih

	Profilaksa z zdravilom Hemlibra 6 mg/kg na 4 tedne		
Opazovani dogodek	^a ABR (95-% IZ)	^b Mediani ABR (IQR)	% z 0 krvavitvami (95-% IZ)
n	41	41	41
Zdravljene krvavitve	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Vse krvavitve	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Zdravljene spontane krvavitve	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Zdravljene krvavitve v sklepe	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Zdravljene krvavitve v tarčne sklepe	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Izračunan na podlagi modela z negativno binomsko regresijo (NBR) ^b Izračunani ABR Definicije krvavitev so prirejene na podlagi meril ISTH. Zdravljene krvavitve = krvavitve, zdravljene s FVIII ali rFVIIa Vse krvavitve: krvavitve, ki so bile in ki niso bile zdravljene s FVIII ali rFVIIa Bolniki, izpostavljeni emicizumabu, so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom 3 mg/kg/teden za 4 tedne. ABR (annualized bleed rate) = na leto preračunani delež krvavitev, IZ = interval zaupanja, IQR = kvartilni razpon (od 25. do 75. percentila).			

Študija HAVEN 6 (vmesna analiza)

Enainpetdeset bolnikov s srednjo stopnjo hemofilije A, starih od 2 do 56 let, so ocenili glede učinkovitosti med obdobjem spremljanja, ki je mediano trajalo 30,4 tedna (razpon: 17,4 - 61,7). Preglednica 9 prikazuje rezultate vmesne analize učinkovitosti profilakse z zdravilom Hemlibra pri bolnikih s srednjo stopnjo hemofilije A (glejte poglavje 4.1) glede deleža vseh zdravljenih krvavitev, vseh krvavitev, zdravljenih spontanih krvavitev, zdravljenih krvavitev v sklepe in zdravljenih krvavitev v ciljne sklepe.

Preglednica 9. HAVEN 6: Na leto preračunani delež krvavitv med profilakso z zdravilom Hemlibra pri bolnikih s srednjo stopnjo hemofilije A brez inhibitorjev FVIII

	Hemlibra 1,5 mg/kg na teden, 3 mg/kg na 2 tedna ali 6 mg/kg na 4 tedne		
Opazovani dogodek	^aABR (95-% IZ)	^bMediani ABR (IQR)	% z 0 krvavitvami (95-% IZ)
n	51	51	51
Zdravljene krvavitve	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Vse krvavitve	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Zdravljene spontane krvavitve	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Zdravljene krvavitve v sklepe	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Zdravljene krvavitve v tarčne sklepe	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Izračunan na podlagi modela z negativno binomsko regresijo (NBR) ^b Izračunani ABR Definicije krvavitv so prirejene na podlagi meril ISTH. Zdravljene krvavitve = krvavitve, zdravljene s FVIII. Vse krvavitve: krvavitve, ki so bile in ki niso bile zdravljene s FVIII. Bolniki, izpostavljeni emicizumabu, so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom 3 mg/kg/teden za 4 tedne. ABR (annualized bleed rate) = na leto preračunani delež krvavitv, IZ = interval zaupanja, IQR = kvartilni razpon (od 25. do 75. percentila); ^c 1,5 mg/kg na teden (n = 16); 3 mg/kg na 2 tedna (n = 30); 6 mg/kg na 4 tedne (n = 5)			

Ocenjevanje zdravstvenega izida

V kliničnih študijah HAVEN so ocenili zdravstveno kakovost življenja (HRQoL – Health-related quality of life) in zdravstveno stanje z merili za oceno kliničnih izidov. V študiji HAVEN 1 so uporabili vprašalnik za hemofilijo specifične kakovosti življenja (Haem-A-QoL – Haemophilia-Specific Quality of Life) pri odraslih (starih ≥ 18 let) in v študiji HAVEN 2 različico tega vprašalnika za mladostnike (Haemo-QoL-SF, za stare od 8 do < 18 let), kjer sta bili ocena telesnega zdravja (tj. boleče otekline, prisotnost bolečin v sklepih, bolečine pri gibanju, težave pri daljši hoji in bolnikova potreba po več časa, da se pripravi) in celotna ocena (seštevek vseh ocen) v protokolu opredeljeni kot pomembna opazovana dogodka. V študiji HAVEN 2 so za skrbnikovo oceno zdravstvene kakovosti življenja pediatričnih bolnikov, mlajših od 12 let, dodatno uporabili še prilagojeni vprašalnik InhibQoL (Adapted Inhibqol with Aspects of Caregiver Burden), ki upošteva vidike bremena skrbnikov. V študiji HAVEN 6 so zdravstveno kakovost življenja odraslih in pediatričnih bolnikov ter skrbnikov pediatričnih bolnikov ocenili z vprašalnikom za ocenjevanje izzivov pri hemofiliji (CATCH – Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia). Raziskali so področja dojetanja tveganja in vpliva hemofilije na vsakodnevne dejavnosti, družabne dejavnosti, rekreativne dejavnosti in delo/šolo, pa tudi skrbi in breme zdravljenja. Za merjenje spremembe zdravstvenega stanja sta bila uporabljena indeksna ocena koristnosti (IUS – Index Utility Score) in vizualna analogna skala (VAS) vprašalnika EQ-5D-5L (EuroQoL Five-Dimension-Five Levels).

Zdravstveni izidi v študiji HAVEN 1

V tej študiji so bile izhodiščne vrednosti celotne ocene (povprečje = 41,14 oziroma 44,58) in ocene na lestvici telesnega zdravja (povprečje = 52,41 in 57,19) podobne med skupinama s profilakso z zdravilom Hemlibra oz. obravnavo brez profilakse. Preglednica 10 prikazuje povzetek primerjave med skupino, ki je prejela profilakso z zdravilom Hemlibra (skupina A), in skupino brez profilakse (skupina B) na celotno oceno na Haem-A-QoL in lestvico telesnega zdravja po 24 tednih s korekcijo za izhodiščno vrednost. Tedenska profilaksa z zdravilom Hemlibra v primerjavi z obravnavo brez profilakse je pokazala statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje, kar zadeva vnaprej določen opazovani dogodek, oceno telesnega zdravja na lestvici Haem-A-QoL v 25. tednu.

Preglednica 10. Študija HAVEN 1: Sprememba ocene telesnega zdravja in celotne ocene na lestvici Haem-A-QoL med bolniki, ki so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra, v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli profilakse, starimi ≥ 18 let z inhibitorji FVIII

Ocene Haem-A-QoL v 25. tednu	Skupina B: brez profilakse (n = 14)	Skupina A: 1,5 mg/kg zdravila Hemlibra na teden (n = 25)
Ocena telesnega zdravja (razpon: 0 do 100)		
Korigirano povprečje	54,17	32,61
Razlika korigiranih povprečij (95-% IZ)	21,55 (7,89; 35,22)	
Vrednost p	0,0029	
Celotna ocena (razpon: 0 do 100)		
Korigirano povprečje	43,21	29,2
Razlika korigiranih povprečij (95-% IZ)	14,01 (5,56; 22,45)	
Skupina B: vključuje le obdobje brez profilakse. Za bolnike, pri katerih je bil odmerek povečan, so vključeni le podatki pred povečanjem odmerka. Bolniki, izpostavljeni emicizumabu, so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom 3 mg/kg/teden za 4 tedne. Razpon lestvice Haem-A_QoL je od 0 do 100; nižje ocene pomenijo boljšo zdravstveno kakovost življenja. Klinično pomembna razlika: celotna ocena: 7 točk; telesno zdravje: 10 točk. Analize temeljijo na podatkih posameznikov z odzivi na podlagi ocen v izhodišču in v 25. tednu.		

Izidi zdravstvenega statusa v študiji HAVEN 1

Preglednica 11 prikazuje povzetek primerjav med skupino, ki je prejela profilakso z zdravilom Hemlibra (skupina A), in skupino brez profilakse (skupina B) na IUS in VAS vprašalnika EQ-5D-5L po 24 tednih s korekcijo za izhodiščno vrednost.

Preglednica 11. Študija HAVEN 1: Ocene EQ-5D-5L pri bolnikih, starih ≥ 12 let, v 25. tednu

Ocene EQ-5D-5L po 24 tednih	Skupina B: brez profilakse (n = 16)	Skupina A: 1,5 mg/kg zdravila Hemlibra na teden (n = 29)
Vizualna analogna skala		
Korigirano povprečje	74,36	84,08
Razlika korigiranih povprečij (95-% IZ)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Indeksna ocena koristnosti		
Korigirano povprečje	0,65	0,81
Razlika korigiranih povprečij (95-% IZ)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Skupina B: vključuje le obdobje brez profilakse. Za bolnike, pri katerih je bil odmerek povečan, so vključeni le podatki pred povečanjem odmerka. Bolniki, izpostavljeni emicizumabu, so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom 3 mg/kg/teden za 4 tedne. Višje ocene pomenijo boljšo kakovost življenja. Klinično pomembna razlika: VAS: 7 točk, indeksna ocena koristnosti: 0,07 točke Analize temeljijo na podatkih posameznikov z odzivi na podlagi ocen v izhodišču in v 25. tednu.		

Zdravstveni izidi v študiji HAVEN 6

V študiji HAVEN 6 so 25. teden z vprašalnikom CATCH ocenili zdravstveno kakovost življenja pri bolnikih vseh starosti s srednjo stopnjo hemofilije A. Vprašalnik CATCH (različica 1.0) je validiran instrument za ocenjevanje vpliva hemofilije in njenega zdravljenja. Obstajajo različne različice vprašalnika za odrasle bolnike, pediatrične bolnike in skrbnike pediatričnih bolnikov. Zdravstvena kakovost življenja je med profilakso z zdravilom Hemlibra na splošno ostala stabilna, pri čemer so med anketiranimi skupinami z vprašalnikom CATCH dosledno opazali izboljšanje na področju bremena zdravljenja.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki (stari < 12 let ali od 12 do 17 let in s telesno maso < 40 kg) s hemofilijo A in z inhibitorji FVIII (študija BH29992 – HAVEN 2)

Tedensko profilakso z zdravilom Hemlibra so ocenili v multicentrični, odprti klinični študiji z eno samo skupino pri pediatričnih bolnikih (starih < 12 let ali od 12 do 17 let in s telesno maso < 40 kg) s hemofilijo A in z inhibitorji FVIII. Bolniki so prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra v odmerku 3 mg/kg enkrat na teden prve 4 tedne in pozneje 1,5 mg/kg enkrat na teden.

Študija je ocenila farmakokinetiko, varnost in učinkovitost, vključno z učinkovitostjo tedenske profilakse z zdravilom Hemlibra v primerjavi s predhodno občasno oziroma profilaktično uporabo obvodnih zdravil pri bolnikih, ki so pred vključitvijo v to študijo sodelovali v neintervencijski študiji (intraindividualna primerjava).

Rezultati učinkovitosti

Študija HAVEN 2 (vmesna analiza)

Ob času vmesne analize so učinkovitost ocenili pri 59 bolnikih, ki so bili stari < 12 let in so vsaj 12 tednov prejeli profilakso z zdravilom Hemlibra enkrat na teden, vključno s 4 bolniki, starimi < 2 leti, 17 bolniki, starimi od 2 do < 6 let in 38 bolniki, starimi od 6 do < 12 let. Izračunali so na leto preračunani delež krvavitve in odstotek bolnikov, ki niso imeli nobene krvavitve (glejte preglednico 12). Mediani čas opazovanja teh bolnikov je bil 29,6 tedna (razpon: od 18,4 do 63,0 tednov).

Preglednica 12. Študija HAVEN 2: Pregled učinkovitosti (vmesna analiza)

Opazovani dogodek	^aABR (95-% IZ) ^bn = 59	^cMediani ABR (IQR) ^bn = 59	% brez krvavitev (95-% IZ) ^bn = 59
Zdravljene krvavitve	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Vse krvavitve	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Zdravljene spontane krvavitve	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Zdravljene krvavitve v sklepe	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Zdravljene krvavitve v tarčne sklepe	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
ABR (annualized bleed rate) = na leto preračunani delež krvavitev, IZ = interval zaupanja, IQR = kvartilni razpon (od 25. do 75. percentila) ^a izračunan na podlagi modela z negativno binomsko regresijo (NBR) ^b Podatki o učinkovitosti pri zdravljenih bolnikih, starih < 12 let, ki so bili vključeni v študijo HAVEN 2 najmanj 12 tednov (n = 59), kjer je bil namen študije predvsem preiskovanje učinka zdravljenja glede na starost. ^c izračunani ABR Definicije krvavitev so prirejene na podlagi meril ISTH. Zdravljene krvavitve = krvavitve, zdravljene z obvodnimi zdravili. Vse krvavitve = krvavitve, ki so bile in ki niso bile zdravljene z obvodnimi zdravili. Bolniki, izpostavljeni emicizumabu, so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom 3 mg/kg/teden za 4 tedne.			

V intraindividualni analizi je tedenska profilaksa z zdravilom Hemlibra klinično pomembno zmanjšala (98 %) delež zdravljenih krvavitev pri 18 pediatričnih bolnikih, ki so imeli vsaj 12 tednov profilakse z zdravilom Hemlibra, v primerjavi z njihovim deležem krvavitev, evidentiranih v neintervencijski študiji pred vključitvijo v to študijo (preglednica 13).

Preglednica 13. Študija HAVEN 2: Intraindividualna primerjava na leto preračunanega deleža krvavitev (zdravljene krvavitve) med profilakso z zdravilom Hemlibra v primerjavi s predhodno profilakso z obvodnim zdravilom

Opazovani dogodek	Predhodno zdravljenje z obvodnim zdravilom* (n = 18)	Profilaksa z zdravilom Hemlibra (n = 18)
Zdravljene krvavitve		
ABR (95-% IZ)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% zmanjšanja RR	98 % (0,02)	
% bolnikov, ki niso imeli nobene krvavitve (95-% IZ)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediani ABR (kvartilni razpon)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
* Predhodno profilaktično zdravljenje 15 od 18 bolnikov; predhodno občasno (po potrebi) zdravljenje 3 preiskovancev Razmerja deležev in intervali zaupanja (IZ) so dobljeni na podlagi modela z negativno binomsko regresijo (NBR), vrednost p pa s stratificiranim Waldovim testom s primerjavo ABR med opredeljenima skupinama. Intraindividualni primerjalni podatki iz neintervencijske študije. Vključeni so le bolniki, ki so sodelovali v neintervencijski študiji in v študiji HAVEN 2. Definicije krvavitev so prirejene na podlagi meril ISTH. Zdravljene krvavitve = krvavitve, zdravljene z obvodnimi zdravili. Bolniki, izpostavljeni emicizumabu, so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom 3 mg/kg/teden za 4 tedne. ABR (annualized bleed rate) = na leto preračunani delež krvavitev, IZ = interval zaupanja, RR (rate ratio) = razmerje deležev, IQR (interquartile range) = kvartilni razpon (od 25. do 75. percentila) Čeprav so pri profilaksi z emicizumabom opazili večjo adhirenco kot pri predhodni profilaksi z obvodnimi zdravili, razlike v na leto preračunanem deležu krvavitev pri bolnikih s kompliance profilakse z obvodnimi zdravili $\geq 80\%$ ali $< 80\%$ glede na standardne zahteve predpisovanja, ni bilo mogoče določiti (podatke moramo zaradi majhnih velikosti vzorcev previdno interpretirati). Zaradi kratkega razpolovnega časa obvodnih zdravil se po prenehanju zdravljenja z njimi ne predvideva učinek prenosa. Za zagotovitev varnosti in strokovnega znanja o tehniki injiciranja je bilo treba dajati pod nadzorom le prvih pet odmerkov emicizumaba. Podobno kot pri profilaksi z obvodnimi zdravili je bilo dajanje zdravila doma dovoljeno za vse nadaljnje odmerke emicizumaba.		

Zdravstveni izidi pri pediatričnih bolnikih

Zdravstveni izidi v študiji HAVEN 2

V študiji HAVEN 2 so zdravstveno kakovost življenja bolnikov, starih od ≥ 8 do < 12 let, ocenili v 25. tednu z vprašalnikom Haemo-QoL-SF za otroke (glejte preglednico 14). Vprašalnik Haemo-QoL-SF je veljavno in zanesljivo merilo zdravstvene kakovosti življenja. Zdravstveno kakovost življenja bolnikov, mlajših od 12 let, so v 25. tednu ocenili tudi s prilagojenim vprašalnikom InhibQoL, ki upošteva vidike bremena skrbnikov (Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden); ta vprašalnik so izpolnili bolnikovi skrbniki (glejte preglednico 14). Vprašalnik Adapted InhibQoL je veljavno in zanesljivo merilo zdravstvene kakovosti življenja.

Preglednica 14. Študija HAVEN 2: Sprememba ocene telesnega zdravja od izhodišča do 25. tedna pri bolnikih, < 12 let, po profilaksi z zdravilom Hemlibra, kot so jo ocenili bolniki in skrbniki

	Vprašalnik Haemo-QoL-SF
Ocena telesnega zdravja (razpon: 0 do 100)^a	
Srednja izhodiščna ocena (95-% IZ) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Srednja sprememba od izhodišča (95-% IZ) (n = 15)	-21,7 (-37,1 – -6,3)
	Prilagojen vprašalnik InhibQoL, ki upošteva vidike bremena skrbnikov
Ocena telesnega zdravja (razpon: 0 do 100)^a	
Srednja izhodiščna ocena (95-% IZ) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Srednja izhodiščna vrednost (95-% IZ) (n = 43)	-32,4 (-38,6 – -26,2)
^a nižje ocene (negativne ocene sprememb) pomenijo boljše funkcioniranje. Analize temeljijo na podatkih posameznikov z odzivi na podlagi ocen v izhodišču in v 25. tednu.	

Izkušenj z uporabo obvodnih zdravil ali FVIII med operacijami in posegi je malo. O uporabi obvodnega zdravila ali FVIII med operacijami in posegi se je odločal raziskovalec.

V primeru prebojne krvavitve je treba bolnike, ki dobivajo profilaktično zdravljenje z emicizumabom, obravnavati s terapijami, ki so na voljo. Za smernice za uporabo obvodnih zdravil glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja pri bolnikih, zdravljenih z emicizumabom, možnost imunskega odziva. V združenih kliničnih študijah so glede protiteles proti emicizumabu testirali 739 bolnikov. 36 bolnikov (4,9 %) je imelo pozitiven izvid protiteles proti emicizumabu. Pri 19 bolnikih (2,6 %) so bila protitelesa proti emicizumabu nevtralizacijska *in vitro*. Pri 15 od teh 19 bolnikov nevtralizacijska protitelesa proti emicizumabu niso klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko ali učinkovitost zdravila Hemlibra, pri štirih bolnikih (0,5 %) pa so opazili zmanjšanje koncentracije emicizumaba v plazmi. Pri enem bolniku (0,1 %) z nevtralizacijskimi protitelesi proti emicizumabu in zmanjšano koncentracijo emicizumaba v plazmi se je po petih tednih zmanjšala učinkovitost in bolnik je prenehal zdravljenje z zdravilom Hemlibra. Na splošno so bile varnostne značilnosti zdravila Hemlibra pri bolnikih s protitelesi proti emicizumabu (vključno z nevtralizacijskimi protitelesi) podobne kot pri bolnikih brez takšnih protiteles (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Starejša populacija

Uporabo zdravila Hemlibra pri bolnikih, starih 65 let ali več s hemofilijo A, podpirajo študije HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 in HAVEN 6. Na podlagi majhnega števila podatkov ni dokazov o različni učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starih 65 let ali več.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko emicizumaba so ugotavljali z nerazdelčno analizo pri zdravih preiskovancih in z uporabo populacijske farmakokinetične analize baze podatkov o 389 bolnikih s hemofilijo A.

Absorpcija

Po subkutani uporabi pri bolnikih s hemofilijo A je bil absorpcijski razpolovni čas 1,6 dneva.

Po večkratni subkutani uporabi 3 mg/kg enkrat na teden v prvih 4 tednih pri bolnikih s hemofilijo A je povprečna ($\pm$ std. odklon) najmanjša koncentracija emicizumaba v plazmi pred naslednjim odmerkom 5. teden dosegla $52,6 \pm 13,6 \mu\text{g/ml}$.

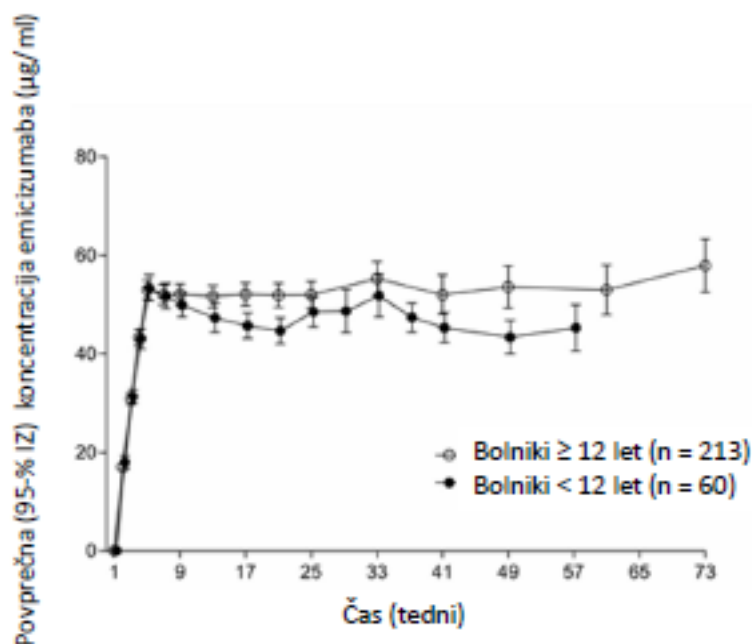
Predvidena povprečna ($\pm$ std. odklon) C_{trough} , C_{max} in razmerje $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo priporočenih vzdrževalnih odmerkov 1,5 mg/kg enkrat na teden, 3 mg/kg na dva tedna in 6 mg/kg na štiri tedne so prikazani v preglednici 15.

Preglednica 15. Povprečna ($\pm$ SD) koncentracija emicizumaba v stanju dinamičnega ravnovesja

Parametri	Vzdrževalni odmerek		
	1,5 mg/kg enkrat na teden	3 mg/kg na dva tedna	6 mg/kg na štiri tedne
$C_{\text{max, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ razmerje	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{\text{avg, ss}}$ = povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja; $C_{\text{max, ss}}$ = največja koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja; $C_{\text{trough, ss}}$ = najmanjša koncentracija v plazmi pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja. Farmakokinetični parametri, pridobljeni iz populacijskega farmakokinetičnega modela.			

Po odmerjanju enkrat na teden (3 mg/kg/teden 4 tedne, nato 1,5 mg/kg/teden) so pri odraslih/mladostnikih (≥ 12 let) in otrocih (< 12 let) opazili podobna farmakokinetična profila (glejte sliko 1).

Slika 1: Povprečna ($\pm 95\%$ IZ) koncentracija emicizumaba v plazmi glede na čas za bolnike ≥ 12 let (študiji HAVEN 1 in HAVEN 3) v primerjavi z bolniki < 12 let (študija HAVEN 2)



Pri zdravih preiskovancih je bila absolutna biološka uporabnost po subkutani uporabi 1 mg/kg med 80,4 % in 93,1 %, odvisno od mesta injiciranja. Po subkutanem injiciranju v trebuh, nadlaket in stegno so opazili podobne farmakokinetične značilnosti. Emicizumab je mogoče na teh anatomskih mestih uporabljati enakovredno (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku 0,25 mg/kg emicizumaba pri zdravih preiskovancih je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 106 ml/kg (to pomeni 7,4 l za 70 kg težkega odraslega).

Navidezni volumen porazdelitve (V/F), ocenjen s populacijsko farmakokinetično analizo, je bil pri bolnikih s hemofilijo A po večkratnih subkutanih odmerkih emicizumaba 10,4 l.

Presnova

Presnove emicizumaba niso raziskali. Protitelesa IgG se v glavnem katabolizirajo z lizosomsko proteolizo in jih telo nato izloči ali ponovno uporabi.

Izločanje

Po intravenski uporabi emicizumaba 0,25 mg/kg pri zdravih osebah je bil njegov skupni očistek 3,26 ml/kg/dan (to je 0,228 l/d pri 70 kg težkem odraslem) in povprečni končni razpolovni čas 26,7 dneva.

Po enkratni subkutani injekciji pri zdravih osebah je bil razpolovni čas izločanja približno 4 do 5 tednov.

Po večkratnih subkutanih injekcijah pri bolnikih s hemofilijo A je bil navidezni očistek 0,272 l/dan in navidezni razpolovni čas izločanja 26,8 dneva.

Linearnost glede na odmere

Po prvem odmerku zdravila Hemlibra je imel emicizumab v razponu odmerkov od 0,3 do 6 mg/kg pri bolnikih s hemofilijo A odmerku sorazmerno farmakokinetiko. Izpostavljenost ($C_{avg, ss}$) večkratnim odmerkom je primerljiva med odmerki 1,5 mg/kg enkrat na teden, 3 mg/kg enkrat na 2 tedna in 6 mg/kg enkrat na 4 tedne.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki

Vpliv starosti na farmakokinetiko emicizumaba so ocenili v populacijski farmakokinetični analizi, ki je zajela 5 dojenčkov (≥ 1 mesec do < 2 leti), 55 otrok (starih manj kot 12 let) in 50 mladostnikov (starih od 12 do 18 let) s hemofilijo A. Starost ni vplivala na farmakokinetiko emicizumaba pri pediatričnih bolnikih.

Starejši bolniki

Vpliv starosti na farmakokinetiko emicizumaba so ocenili v populacijski farmakokinetični analizi, ki je zajela trinajst preiskovancev, starih 65 let ali več (noben preiskovanec ni bil starejši od 77 let). Relativna biološka uporabnost se je s starostjo zmanjšala, vendar med preiskovanci, starimi < 65 let, in preiskovanci, starimi ≥ 65 let, niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki emicizumaba.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih s hemofilijo A so pokazale, da rasa ni vplivala na farmakokinetiko emicizumaba. Prilagoditev odmerka glede na ta demografski dejavnik ni potrebna.

Spol

Podatkov pri bolnicah ni dovolj za dajanje zaključkov.

Okvara ledvic

Namenskih študij za ugotavljanje vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko emicizumaba niso izvedli.

Večina bolnikov s hemofilijo A v populacijski farmakokinetični analizi je imela normalno delovanje ledvic ($n = 332$, očistek kreatinina ≥ 90 ml/min) ali blago okvaro ledvic ($n = 27$, očistek kreatinina 60-89 ml/min). Blaga okvara ledvic ni vplivala na farmakokinetiko emicizumaba. Podatkov o uporabi zdravila Hemlibra pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je malo (le dva bolnika z očistkom kreatinina v območju od 30 do 59 ml/min), pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa jih ni. O vplivu zmerne in hude okvare ledvic na farmakokinetiko emicizumaba ne moremo sklepati.

Emicizumab je monoklonsko protitelo, ki se pretežno odstrani s katabolizmom (ne z izločanjem skozi ledvice), zato se pri bolnikih z okvaro ledvic ne pričakuje, da bi bilo odmerek treba prilagoditi.

Okvara jeter

Namenskih študij za ugotavljanje vpliva okvare jeter na farmakokinetiko emicizumaba niso izvedli. Večina bolnikov s hemofilijo A v populacijski farmakokinetični analizi je imela normalno delovanje jeter (bilirubin in $AST \leq ZMN$, $n = 300$) ali blago okvaro jeter (bilirubin $\leq ZMN$ in $AST > ZMN$ ali bilirubin od 1,0 do $1,5 \times ZMN$ in kakršen koli AST , $n = 51$). Le 6 bolnikov je imelo zmerno okvaro jeter ($1,5 \times ZMN < bilirubin \leq 3 \times ZMN$ in kakršen koli AST). Blaga okvara jeter ni vplivala na farmakokinetiko emicizumaba (glejte poglavje 4.2). Varnosti in učinkovitosti emicizumaba niso posebej testirali pri bolnikih z okvaro jeter. V klinične študije so bili vključeni bolniki z blago in zmerno okvaro jeter. Podatkov o uporabi zdravila Hemlibra pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Emicizumab je monoklonsko protitelo, ki se pretežno odstrani s katabolizmom (ne s presnovo v jetrih), zato se pri bolnikih z okvaro jeter ne pričakuje, da bi bilo odmerek treba prilagoditi.

Druge posebne populacije

Na modelih je bilo prikazano, da manj pogosto odmerjanje pri bolnikih s hipoalbuminemijo in majhno telesno maso za njihovo starost povzroči manjše izpostavljenosti emicizumabu; simulacije nakazujejo, da bi ti bolniki še vedno imeli korist od klinično pomembnega nadzora krvavitve. Bolniki s takšnimi značilnostmi niso bili vključeni v klinične študije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi akutne toksičnosti in toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, vključno z opazovanimi dogodki varnostne farmakologije in opazovanimi dogodki glede sposobnosti razmnoževanja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost

Emicizumab ni povzročil sprememb reproduktivnih organov samcev ali samic opic *cynomolgus* vse do največjega testiranega odmerka 30 mg/kg/teden (to na podlagi AUC ustreza 11-kratniku izpostavljenosti med uporabo največjega odmerka 3 mg/kg/teden pri človeku).

Teratogenost

Podatkov o možnih neželenih učinkih emicizumaba na embrio-fetalni razvoj ni.

Reakcije na mestu injiciranja

Po subkutanem injiciranju so pri živalih opazili reverzibilno krvavitev, perivaskularno infiltracijo z mononuklearnimi celicami, degeneracijo/nekrozo podkožja in edem endotelija v podkožju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snov

L-arginin
L-histidin
L-asparaginska kislina
Poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Med zdravilom Hemlibra ter polipropilenskimi ali polikarbonatnimi brizgami in iglami iz nerjavnega jekla niso opazili inkompatibilnosti.

Ker študij kompatibilnosti ni na voljo, se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje

2 leti

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje

2 leti

Ko neodprte viala vzamete iz hladilnika, so lahko shranjene na sobni temperaturi (do 30 °C) do 7 dni.

Po shranjevanju na sobni temperaturi lahko neodprte viala daste nazaj v hladilnik. Če so shranjene zunaj hladilnika in jih nato daste nazaj v hladilnik, celotni čas zunaj hladilnika skupaj ne sme preseči 7 dni. Viala ne smejo biti nikoli izpostavljene temperaturam nad 30 °C. Viala, ki so bile shranjene na sobni temperaturi več kot 7 dni ali so bile izpostavljene temperaturam nad 30 °C, je treba zavreči.

Prebodena viala in napolnjena brizga

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po prenosu iz viala v brizgo. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje

3-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s fluoro-smolnim filmom, zaprtim z aluminijskim pokrovčkom z nameščeno sivo plastično snemno ploščico. Ena viala vsebuje 12 mg emicizumaba v 0,4 ml raztopine za injiciranje. Ena škatla vsebuje eno vialo.

3-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s fluoro-smolnim filmom, zaprtim z aluminijskim pokrovčkom z nameščeno sinje modro plastično snemno ploščico. Ena viala vsebuje 30 mg emicizumaba v 1 ml raztopine za injiciranje. Ena škatla vsebuje eno vialo.

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje

3-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s fluoro-smolnim filmom, zaprtim z aluminijskim pokrovčkom z nameščeno vijolično plastično snemno ploščico. Ena viala vsebuje 60 mg emicizumaba v 0,4 ml raztopine za injiciranje. Ena škatla vsebuje eno vialo.

3-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s fluoro-smolnim filmom, zaprtim z aluminijskim pokrovčkom z nameščeno turkizno plastično snemno ploščico. Ena viala vsebuje 105 mg emicizumaba v 0,7 ml raztopine za injiciranje. Ena škatla vsebuje eno vialo.

3-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s fluoro-smolnim filmom, zaprtim z aluminijskim pokrovčkom z nameščeno rjavo plastično snemno ploščico. Ena viala vsebuje 150 mg emicizumaba v 1 ml raztopine za injiciranje. Ena škatla vsebuje eno vialo.

3-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s fluoro-smolnim filmom, zaprtim z aluminijskim pokrovčkom z nameščeno rumeno plastično snemno ploščico. Ena viala vsebuje 300 mg emicizumaba v 2 ml raztopine za injiciranje. Ena škatla vsebuje eno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina zdravila Hemlibra je sterilna, za uporabo pripravljena raztopina brez konzervansov za subkutano injiciranje, ki je ni treba razredčiti.

Zdravilo Hemlibra je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvano. Zdravilo Hemlibra je brezbarvna do rumenkasta raztopina. Če so v raztopini vidni delci ali je spremenjene barve, jo je treba zavreči.

Ne pretresajte.

Viale z raztopino zdravila Hemlibra za injiciranje so le za enkratno uporabo.

Za odvzem raztopine zdravila Hemlibra iz viala in njeno subkutano injiciranje so potrebne injekcijska brizga, igla za prenos s filtrom ali adapter za vialo s filtrom in igla za injiciranje.

Za njihove priporočene lastnosti glejte spodaj:

Za injiciranje do 1 ml raztopine treba uporabiti 1-ml brizgo, za injiciranje več kot 1 ml in do 2 ml pa je treba uporabiti 2- ali 3-ml brizgo.

Za navodila za ravnanje v primeru uporabe vsebine več vial v eni brizgi glejte "Navodila za uporabo" z zdravilom Hemlibra. Za pripravo predpisanega odmerka se v eni injekciji ne sme združevati vial zdravila Hemlibra z različno koncentracijo zdravila (30 mg/ml in 150 mg/ml).

1-ml brizga

Merila: Prozorna polipropilenska ali polikarbonatna brizga z Luer-lock priključkom in merilno skalo 0,01 ml.

2- do 3-ml brizga

Merila: Prozorna polipropilenska ali polikarbonatna brizga z Luer-lock priključkom in merilno skalo 0,1 ml.

Igla za prenos s filtrom

Merila za iglo za prenos s filtrom: izdelana iz nerjavnega jekla, z Luer-lock priključkom, debeline 18 G, dolžine 35 mm (1½"), z vgrajenim 5-mikrometrskim filtrom in ima po možnosti poltopo konico.

Adapter za vialo s filtrom

Merila za adapter za vialo s filtrom: izdelan iz polipropilena, z Luer-lock priključkom, z vgrajenim 5-mikrometrskim filtrom in ustreza vratu vial z zunanjim premerom 15 mm.

Igla za injiciranje

Merila: izdelana iz nerjavnega jekla, z Luer-lock priključkom, debeline 26 G (sprejemljiv razpon debeline: 25-27 G), dolžine po možnosti 9 mm (3/8") oz. največ 13 mm (½"), po možnosti z varnostnim pripomočkom za iglo.

Za dodatne informacije o uporabi zdravila glejte poglavje 4.2 in navodilo za uporabo (poglavje 7 Navodila za uporabo).

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje

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

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

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. februar 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 15. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Hemlibra na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen krepitvi obveščanja ter izobraževanja zdravnikov in bolnikov v zvezi s pomembnimi ugotovljenimi tveganji za trombembolične dogodke in trombotično mikroangiopatijo (TMA), povezanimi s sočasno uporabo emicizumaba in koncentrata aktiviranega protrombinskega kompleksa (aPCC), ter pomembnim možnim tveganjem za življenje ogrožajoče krvavitve zaradi napačne razlage standardnih koagulacijskih testov (nezanesljivih pri bolnikih, ki se zdravijo z emicizumabom) in zagotavlja informacije o obvladovanju teh tveganj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih je zdravilo Hemlibra na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Hemlibra, ter laboratorijski delavci, imeli dostop oziroma prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Izobraževalno gradivo za bolnike/skrbnike
- Izobraževalno gradivo za laboratorijske delavce
- Kartico za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Kratko predstavitev emicizumaba (kemijski razred, mehanizem delovanja, farmakodinamični učinki in indikacija);
- Ustrezne informacije (npr. resnost, intenzivnost, pogostnost, čas do nastopa, reverzibilnost, če je primerno) naslednjih varnostnih tveganj, povezanih z uporabo zdravila Hemlibra:
 - trombembolični dogodki, povezani s sočasno uporabo emicizumaba in aPCC,
 - TMA, povezana s sočasno uporabo emicizumaba in aPCC,
 - življenje ogrožajoče krvavitve zaradi napačne razlage standardnih koagulacijskih testov (nezanesljivih pri bolnikih, ki se zdravijo z emicizumabom),
- Navodila za uporabo obvodnih zdravil sočasno z emicizumabom, vključno z naslednjimi podatki:
 - Zdravljenje s profilaktičnimi obvodnimi zdravili je treba prekiniti dan pred začetkom zdravljenja z emicizumabom;
 - Zdravniki se morajo z vsemi bolniki in/ali skrbniki pogovoriti o natančnem odmerku in časovnem razporedu uporabe obvodnih zdravil, ki jih uporabljajo med profilakso z emicizumabom, če je potrebno;
 - Emicizumab poveča bolnikov koagulacijski potencial; glede na mesto in obseg krvavitve ter glede na bolnikovo klinično stanje je lahko potrebna prilagoditev odmerka obvodnih zdravil in trajanje zdravljenja z njimi;
 - Pri zdravilih, ki vpivajo na koagulacijo (aPCC, rFVIIa, FVIII, itd.), je treba pred ponovnim odmerjanjem razmisliti o preverjanju krvavitve;
 - Uporabi aPCC se je treba izogibati, razen če ni na voljo nobenih drugih možnosti zdravljenja/alternativ, in v primeru, da je aPCC edina možnost, upoštevati priporočila za odmerjanje aPCC;
 - Pri odločanju za zdravljenje z aPCC mora lečeči zdravnik skrbno pretehtati tveganje za TMA in trombembolijo v primerjavi s tveganjem za krvavitve.
- Informacije, da emicizumab moti nekatere laboratorijske koagulacijske teste, kar vpliva na njihovo zanesljivost med uporabo emicizumaba, in opozorilo, da se teh testov ne sme uporabljati za spremljanje aktivnosti emicizumaba, določanje potrebe po odmerkih za nadomeščanje faktorja ali za merjenje inhibitorjev faktorja VIII;

- Informacije o testih in metodah, na katere emicizumab ne vpliva, in se lahko uporabljajo za oceno koagulacijskih parametrov med zdravljenjem, s specifičnim upoštevanjem značilnosti kromogenih testov aktivnosti faktorja VIII;
- Navedba laboratorijskih testov, na katere emicizumab ne vpliva;
- Opomnik, da morajo dati vsem bolnikom, ki jih zdravijo z emicizumabom, kartico za bolnika in jim naročiti, da jo imajo vedno pri sebi in jo pokažejo vsem zdravstvenim delavcem, ki jih zdravijo, ali laboratorijskim delavcem, ki bodo izvajali koagulacijske teste;
- Opomnik za poročanje o vseh neželenih dogodkih, povezanih z uporabo emicizumaba.

Izobraževalno gradivo za bolnike/skrbnike mora vsebovati:

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnike/skrbnike
- **Vodnik za bolnike/skrbnike** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - Kaj je emicizumab, kako so ga preskušali in kako ga uporabljati,
 - Opozorilo o tveganjih, povezanih s sočasno uporabo obvodnih zdravil in zdravila Hemlibra, in nujnost pogovora z zdravnikom, če prejemajo aPCC, ko jim je predpisano zdravilo Hemlibra ali ko ga prejemajo,
 - Opis znakov in simptomov spodnjih varnostnih tveganj ter opomnik o pomenu takojšnjega prenehanja uporabe zdravila Hemlibra in aPCC ter obveščanja lečečega zdravnika v primeru pojava simptomov:
 - Propadanje rdečih krvnih celic (TMA)
 - Krvni strdki (trombembolija)
 - Informacije, da bodo prejeli kartico za bolnika in opomnik, naj jo imajo vedno pri sebi in jo pokažejo vsem zdravstvenim delavcem, ki jih zdravijo;
 - Podatki, da emicizumab moti nekatere laboratorijske koagulacijske teste, kar vpliva na njihovo zanesljivost, in podatki o pomembnosti, da bolnik svojo kartico pokaže vsem zdravstvenim delavcem, ki ga zdravijo, in laboratorijskim delavcem, ki izvajajo koagulacijske teste;
 - Opomnik, da vse neželene dogodke poročajo lečečemu zdravniku.

Izobraževalno gradivo za laboratorijske delavce mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za laboratorijske delavce
- **Vodnik za laboratorijske delavce** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - Kemijski razred, mehanizem delovanja, farmakodinamični učinki in indikacija emicizumaba;
 - Informacije, da emicizumab moti nekatere laboratorijske koagulacijske teste, kar vpliva na njihovo zanesljivost, in med profilakso z emicizumabom natančno ne odražajo bolnikovega osnovnega hemostatičnega statusa. Opozorilo, da se teh testov ne sme uporabljati za spremljanje aktivnosti emicizumaba, določanje potrebe po odmerkih za nadomeščanje faktorja ali za merjenje inhibitorjev faktorja VIII;
 - Informacije o testih in metodah, na katere emicizumab ne vpliva in se lahko uporabljajo za oceno koagulacijskih parametrov med zdravljenjem, s specifičnim upoštevanjem značilnosti kromogenih testov aktivnosti faktorja VIII;
 - Navedba laboratorijskih testov, na katere emicizumab ne vpliva;
 - Priporočilo, da se vodja laboratorija o kakršnih koli nenormalnih izvidih posvetuje z bolnikovim lečečim zdravnikom.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Navodila za bolnike, da imajo kartico vedno pri sebi, tudi v nujnih stanjih, in jo pokažejo zdravniku, v bolnišnici, skrbniku, laboratorijskemu delavcu ali farmacevtu, da jih obvestijo o zdravljenju z emicizumabom in tveganjih;
- Informacije o resnih, življenje ogrožajočih trombemboličnih dogodkih ali dogodkih TMA, ki so jih opazili pri sočasni uporabi emicizumaba z aPCC pri bolnikih, zdravljenih z emicizumabom;

- Smernice o uporabi obvodnih zdravil sočasno z emicizumabom in priporočila za odmerjanje pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z obvodnimi zdravili v perioperativnem okolju;
- Opozorilo, da emicizumab moti nekatere laboratorijske koagulacijske teste, kar vpliva na njihovo zanesljivost, in informacije, da emicizumab ne vpliva na teste za določanje posameznih faktorjev z uporabo kromogenih ali imunskih metod in se lahko uporablja za oceno koagulacijskih parametrov med zdravljenjem, s specifičnim upoštevanjem značilnosti kromogenih testov aktivnosti faktorja VIII;
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je bolniku predpisal emicizumab.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala z 0,4 ml vsebuje 12 mg emicizumaba v koncentraciji 30 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-arginin, L-histidin, L-asparaginska kislina, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala
12 mg/0,4 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Ne pretresajte

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/18/1271/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

hemlibra 12 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Ne pretresajte

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

12 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala z 1 ml vsebuje 30 mg emicizumaba v koncentraciji 30 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-arginin, L-histidin, L-asparaginska kislina, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala
30 mg/1 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Ne pretresajte

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/18/1271/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

hemlibra 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Ne pretresajte

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala z 0,4 ml vsebuje 60 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-arginin, L-histidin, L-asparaginska kislina, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala/
60 mg/0,4 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Ne pretresajte

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/18/1271/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

hemlibra 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Ne pretresajte

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala z 0,7 ml vsebuje 105 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-arginin, L-histidin, L-asparaginska kislina, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala
105 mg/0,7 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Ne pretresajte

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/18/1271/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

hemlibra 105 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Ne pretresajte

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

105 mg/0,7 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala z 1 ml vsebuje 150 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-arginin, L-histidin, L-asparaginska kislina, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala
150 mg/1 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Ne pretresajte

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/18/1271/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

hemlibra 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Ne pretresajte

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

150 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala z 2 ml vsebuje 300 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-arginin, L-histidin, L-asparaginska kislina, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala
300 mg/2 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Ne pretresajte

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/18/1271/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

hemlibra 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje
emicizumab
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Ne pretresajte

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Hemlibra 30 mg/ml raztopina za injiciranje emicizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila vam bo zdravnik izročil kartico za bolnika in vodnik (za bolnike in skrbnike), ki vsebujeta pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni. Kartico za bolnika imejte vedno pri sebi in jo pokažite zdravniku, farmacevtu ali laboratorijskim delavcem, ki jih obiščete.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hemlibra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hemlibra
3. Kako uporabljati zdravilo Hemlibra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hemlibra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hemlibra in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Hemlibra

Zdravilo Hemlibra vsebuje učinkovino emicizumab. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "monoklonska protitelesa". Monoklonska protitelesa so vrsta beljakovin, ki v telesu prepoznajo določen cilj in se vežejo nanj.

Za kaj uporabljamo zdravilo Hemlibra

Zdravilo Hemlibra se uporablja za zdravljenje bolnikov vseh starosti s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII):

- pri katerih so se pojavili inhibitorji faktorja VIII ali
- pri katerih se niso pojavili inhibitorji faktorja VIII in imajo:
 - težko stopnjo bolezni (raven faktorja VIII v krvi je nižja od 1 %),
 - srednjo stopnjo bolezni (raven faktorja VIII v krvi je od 1 % do 5 %) s fenotipom hude krvavitve.

Hemofilija A je podedovana bolezen. Povzroča jo pomanjkanje faktorja VIII, bistvene snovi, potrebne za strjevanje krvi in zaustavitev krvavitve.

To zdravilo pri bolnikih z omenjeno boleznijo preprečuje krvavitve ali zmanjša njihovo število.

Nekaterim bolnikom s hemofilijo A se lahko pojavijo inhibitorji faktorja VIII (protitelesa proti faktorju VIII), ki preprečijo delovanje nadomestnega faktorja VIII.

Kako deluje zdravilo Hemlibra

Zdravilo Hemlibra obnovi funkcijo manjkajočega aktiviranega faktorja VIII, ki je potreben za učinkovito strjevanje krvi. Struktura zdravila Hemlibra je drugačna od strukture faktorja VIII, zato inhibitorji faktorja VIII na zdravilo Hemlibra ne vplivajo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hemlibra

Ne uporabljajte zdravila Hemlibra

- če ste alergični na emicizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se pred začetkom uporabe zdravila Hemlibra posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zelo pomembno je, da se pred začetkom uporabe zdravila Hemlibra z zdravnikom posvetujete o uporabi "obvodnih zdravil" (zdravil, ki pomagajo krvi, da se strjuje, vendar delujejo drugače kot faktor VIII). **Zdravljenje z obvodnimi zdravili bo morda treba med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra spremeniti.** Primera obvodnih zdravil sta koncentrat aktiviranega protrombinskega kompleksa (aPCC – *activated prothrombin complex concentrate*) in rekombinantni FVIIa (rFVIIa). Med uporabo aPCC se lahko pri bolnikih, ki prejemajo tudi zdravilo Hemlibra, pojavijo resni neželeni učinki, ki so lahko življenjsko ogrožajoči.

Možni resni neželeni učinki uporabe aPCC med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra

- **Propadanje rdečih krvnih celic (trombotična mikroangiopatija)**
 - To je resna motnja, ki je lahko življenjsko ogrožajoča.
 - Pri bolnikih s to motnjo se lahko pojavi okvara notranje plasti žil in v malih žilah lahko nastanejo krvni strdki. V nekaterih primerih lahko to poškoduje ledvice in druge organe.
 - Bodite previdni, če imate za to stanje veliko tveganje (če ste ga v preteklosti že imeli ali ga je imel/ima vaš družinski član) ali če uporabljate zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razvoj tega stanja, kot so ciklosporin, kinin ali takrolimus.
 - Pomembno je, da poznate simptome trombotične mikroangiopatije za primer, da bi se vam ta pojavila (za seznam simptomov glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Če vi ali vaš skrbnik opazite kateri koli simptom trombotične mikroangiopatije, **nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Hemlibra in aPCC in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.**

- **Krvni strdki (trombembolija)**
 - V redkih primerih se lahko v žilah tvori krvni strdek in jih zamaši, kar je lahko življenjsko ogrožajoče.
 - Pomembno je, da poznate simptome takšnih notranjih krvnih strdkov za primer, da bi se vam ti pojavili (za seznam simptomov glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Če vi ali vaš skrbnik opazite kateri koli simptom krvnih strdkov v žilah, **nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Hemlibra in aPCC in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.**

Druge pomembne informacije o zdravilu Hemlibra

- **Tvorba protiteles (imunogenost)**
 - Morda boste opazili, da predpisani odmerki zdravila ne obvladuje krvavitve. To je lahko posledica razvoja protiteles proti zdravilu.

Če vi ali vaš skrbnik opazite, da imate več krvavitev, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom**. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja, če zdravilo pri vas ne bo več delovalo.

Otroci, mlajši od 1 leta

Pri otrocih, mlajših od enega leta, se krvni sistem še vedno razvija. Če je vaš otrok star manj kot eno leto, mu lahko zdravnik zdravilo Hemlibra predpiše le, ko skrbno pretehta pričakovane koristi in tveganja uporabe tega zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Hemlibra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

- Uporaba obvodnih zdravil med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra
 - **Preden začnete uporabljati zdravilo Hemlibra, se posvetujte z zdravnikom in natančno upoštevajte njegova navodila o tem, kdaj naj uporabite obvodno zdravilo, v kakšnem odmerku in po kakšnem urniku.** Zdravilo Hemlibra poveča zmožnost krvi za strjevanje. Zato boste morda potrebovali manjši odmerek obvodnega zdravila, kot ste ga uporabljali pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hemlibra.
 - aPCC uporabljajte **le**, če ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja. Če je aPCC potreben, se posvetujte z zdravnikom, če menite, da potrebujete skupaj več kot 50 enot aPCC na kilogram. Za več informacij o uporabi aPCC med prejemanjem zdravila Hemlibra glejte poglavje 2: "Možni resni neželeni učinki uporabe aPCC med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra".
 - Kljub omejenim izkušnjam s sočasno uporabo antifibrinolitikov z aPCC ali rFVIIa pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Hemlibra, morate vedeti, da pri uporabi antifibrinolitikov, ki se dajejo intravensko, v kombinaciji z aPCC ali rFVIIa obstaja možnost trombotičnih dogodkov.

Laboratorijske preiskave

Zdravnika morate obvestiti, da uporabljate zdravilo Hemlibra, preden opravite laboratorijske preiskave, ki merijo strjevanje krvi. Zdravilo Hemlibra v krvi namreč lahko zmoti nekatere laboratorijske preiskave in povzroči netočne rezultate.

Nosečnost in dojenje

- Med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra in še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Hemlibra morate uporabljati učinkovit način preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo).
- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo. Zdravnik bo upošteval koristi uporabe zdravila Hemlibra v primerjavi s tveganjem za otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Hemlibra

Zdravilo Hemlibra je na voljo v vialah za enkratno uporabo kot že pripravljena raztopina, ki je ni treba razredčiti.

Zdravljenje z zdravilom Hemlibra vam bo uvedel zdravnik, usposobljen za vodenje bolnikov s hemofilijo. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Vodenje evidence

Vsakič, ko uporabite zdravilo Hemlibra, zabeležite ime in številko serije zdravila.

Koliko zdravila Hemlibra je treba uporabiti

Odmerek zdravila Hemlibra je odvisen od vaše telesne mase; zdravnik bo izračunal količino (v mg) in ustrezeni volumen zdravila Hemlibra (v ml) za injiciranje takole:

- Režim polnilnega odmerka: Od 1. do 4. tedna: Odmerek je 3 miligrame na 1 kilogram telesne mase, injiciran enkrat na teden.
- Režim vzdrževalnega odmerka: 5. teden in pozneje: Odmerek je 1,5 miligrama na 1 kilogram telesne mase, injiciran enkrat na teden, ali 3 miligrame na 1 kilogram telesne mase, injiciran enkrat na 2 tedna, ali 6 miligramov na 1 kilogram telesne mase, injiciran enkrat na 4 tedne.

Odločitev za uporabo vzdrževalnega odmerka 1,5 mg/kg enkrat na teden ali 3 mg/kg enkrat na dva tedna ali 6 mg/kg enkrat na štiri tedne je treba sprejeti po posvetu z zdravnikom in, če je potrebno, skrbnikom.

Pri pripravi celotnega volumna, ki ga je treba injicirati, se v eni injekciji **ne sme kombinirati** različnih koncentracij (30 mg/ml in 150 mg/ml) zdravila Hemlibra.

Količina raztopine zdravila Hemlibra, ki jo uporabite pri enem injiciranju, ne sme presegati 2 ml.

Kako se daje zdravilo Hemlibra

Če si zdravilo Hemlibra injicirate sami ali vam ga injicira skrbnik, morate vi ali vaš skrbnik skrbno prebrati in upoštevati navodila v poglavju 7, "Navodila za uporabo".

- Zdravilo Hemlibra je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako injicirati zdravilo Hemlibra.
- Ko boste usposobljeni, boste lahko zdravilo injicirali doma, bodisi sami bodisi s pomočjo skrbnika.
- Da boste iglo pravilno zabodli pod kožo, s prosto roko na čistem mestu za injiciranje stisnite kožo v gubo. Stisk kože v gubo je pomemben, da zagotovite injiciranje pod kožo (v maščobno tkivo), ne pa globlje (v mišico). Injiciranje v mišico lahko povzroči neugodje.
- Injekcijo pripravite in zdravilo injicirajte v čistih pogojih brez klic ter uporabite aseptičen postopek. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta o tem dala več informacij.

Kam injicirati zdravilo Hemlibra

- Zdravnik vam bo pokazal, kateri deli telesa so primerni za injiciranje zdravila Hemlibra.
- Priporočena mesta za injiciranje so: sprednja stran pasu (spodnji del trebuha), zunanji zgornji del rok (nadlakti) ali sprednji del stegen. Za injiciranje uporabite le priporočena mesta.
- Za vsako injiciranje uporabite drug predel na telesu, kot ste ga uporabili predhodno.
- Zdravila ne injicirajte na mestih, kjer je koža pordela, podpluta, občutljiva, zatrdela, ali kjer so na njej znamenja ali brazgotine.
- Ko uporabljate zdravilo Hemlibra, je treba vsa druga zdravila za podkožno injiciranje dati na drugem mestu.

Uporaba brizg in igel

- Za odvzem raztopine zdravila Hemlibra iz vial v brizgo in za injiciranje pod kožo uporabljajte injekcijsko brizgo, iglo za prenos s 5-mikrometrskim filtrom ali adapter za vialo s 5-mikrometrskim filtrom in iglo za injiciranje.
- Injekcijske brizge, igle za prenos s filtrom ali adapterji za vialo s filtrom in igle za injiciranje niso priloženi v tem pakiranju. Za več informacij glejte poglavje 6, "Kaj je potrebno za dajanje zdravila Hemlibra in ni priloženo v tem pakiranju".
- Poskrbite, da boste za vsako injiciranje uporabili novo injekcijsko iglo in da boste iglo po enkratni uporabi zavrgli.
- Za injiciranje do 1 ml raztopine zdravila Hemlibra je treba uporabiti 1-ml brizgo.
- Za injiciranje več kot 1 ml in do 2 ml raztopine zdravila Hemlibra je treba uporabiti 2- do 3-ml brizgo.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Hemlibra se lahko uporablja pri mladostnikih in otrocih vseh starosti.

- Otroci si lahko zdravilo injicirajo sami, če se otrokov zdravnik in starši ali skrbniki o tem strinjajo. Samoinjiciranje ni priporočljivo pri otrocih, mlajših od 7 let.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hemlibra, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Hemlibra, kot bi smeli, morate takoj obvestiti zdravnika. Obstaja namreč tveganje, da se vam pojavijo neželeni učinki, na primer krvni strdki. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hemlibra

- Če pozabite uporabiti injekcijo v skladu z urnikom, si pozabljeni odmerek injicirajte čim prej pred dnem, ko je po urniku na vrsti naslednji odmerek. Potem nadaljujte injiciranje zdravila po običajnem urniku. Ne injicirajte si dveh odmerkov na isti dan, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.
- Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hemlibra

Ne prenehajte uporabljati zdravila Hemlibra, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Hemlibra, morda ne boste več zaščiteni pred krvavitvami.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki uporabe aPCC med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra

Nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Hemlibra in aPCC in se nemudoma posvetujte z zdravnikom, če vi ali vaš skrbnik opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **Propadanje rdečih krvnih celic (trombotična mikroangiopatija):**
 - Zmedenost, šibkost, otekanje rok in nog, porumenelost kože in oči, nedoločne bolečine v trebuhu (abdomnu) ali bolečine v hrbtu, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje ali manjše izločanje urina – ti simptomi so lahko znaki trombotične mikroangiopatije.

- **Krvni strdki (trombembolija):**
 - Oteklost, toplota, bolečina ali rdečina – ti simptomi so lahko znaki krvnega strdka v veni blizu površine kože.
 - Glavobol, omrtvičenost obraza, bolečina ali oteklost očesa ali težave z vidom – ti simptomi so lahko znaki krvnega strdka v veni za očesom.
 - Počrnelost kože – ta simptom je lahko znak hude okvare kožnega tkiva.

Drugi neželeni učinki med uporabo zdravila Hemlibra

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- reakcija v predelu, kamor je injicirano zdravilo (pordelost, srbenje, bolečina)
- glavobol
- bolečine v sklepih

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zvišana telesna temperatura
- boleče mišice
- driska
- srbeč izpuščaj ali koprivnica (urtikarija)
- kožni izpuščaj

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- propadanje rdečih krvnih celic (trombotična mikroangiopatija)
- krvni strdek v veni za očesom (tromboza kavernoznega sinusa)
- huda okvara kožnega tkiva (nekroza kože)
- krvni strdek v veni blizu površine kože (povrhnji tromboflebitis)
- otekel obraz, jezik in/ali grlo, težave pri požiranju ali koprivnica skupaj s težavami pri dihanju, ki kažejo na angioedem
- pomanjkanje učinka ali zmanjšan odziv na zdravljenje
- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hemlibra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko neodprte vial vzamete iz hladilnika, jih lahko shranjujete na sobni temperaturi (do 30 °C) do 7 dni. Po shranjevanju na sobni temperaturi lahko neodprte vial vrnete nazaj v hladilnik. Celotni čas, med katerim je zdravilo shranjeno na sobni temperaturi, skupaj ne sme preseči 7 dni.

Viale, ki so bile shranjene na sobni temperaturi več kot 7 dni, ali so bile izpostavljene temperaturam nad 30 °C, zavrzite.

Po prenosu zdravila Hemlibra iz vial v brizgo zdravilo uporabite takoj. Raztopine v brizgi ne shranjujte v hladilniku.

Pred uporabo zdravila preverite, da v raztopini ni delcev in da se barva ni spremenila. Raztopina mora biti brezbarvna do rahlo rumenkasta. Zdravila ne uporabite, če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce.

Morebitno neporabljeno raztopino ustrezno zavrzite. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hemlibra

- Učinkovina je emicizumab. Ena viala zdravila Hemlibra vsebuje 12 mg (0,4 ml s koncentracijo 30 mg/ml) ali 30 mg (1 ml s koncentracijo 30 mg/ml) emicizumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-arginin, L-histidin, L-asparaginska kislina, poloksamer 188 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Hemlibra in vsebina pakiranja

Zdravilo Hemlibra je raztopina za injiciranje. Je brezbarvna do rumenkasta tekočina.

Eno pakiranje zdravila Hemlibra vsebuje 1 stekleno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Kaj je potrebno za dajanje zdravila Hemlibra in ni priloženo v tem pakiranju

Za odvzem raztopine zdravila Hemlibra iz vial v brizgo in za injiciranje pod kožo potrebujete injekcijsko brizgo, iglo za prenos s filtrom ali adapter za vialo s filtrom in iglo za injiciranje (glejte poglavje 7, "Navodila za uporabo").

Brizge

- **1-ml brizga:** prozorna polipropilenska ali polikarbonatna brizga z Luer-lock priključkom in merilno skalo 0,01 ml **ali**
- **2- do 3-ml brizga:** prozorna polipropilenska ali polikarbonatna brizga z Luer-lock priključkom in merilno skalo 0,1 ml.

Opomba: Pri uporabi adapterja za vialo s filtrom je treba uporabiti injekcijske brizge z majhnim volumnom mrtvega prostora.

Pripomočki za prenos in igle

- **Igla za prenos s filtrom:** iz nerjavnega jekla z Luer-lock priključkom, debeline 18 G, dolžine 35 mm (1½"), ki vsebuje 5-mikrometrski filter in ima po možnosti poltopo konico, **ali**
- **Adapter za vialo s filtrom:** iz polipropilena z Luer-lock priključkom, s 5-mikrometrskim filtrom in ustreza vratu vial s premerom 15 mm, **in**
- **Igla za injiciranje:** iz nerjavnega jekla z Luer-lock priključkom, debeline 26 G (sprejemljiv razpon debeline: 25-27 G), dolžine po možnosti 9 mm (3/8") oz. največ 13 mm (½"), po možnosti z varnostno opremo za iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Navodila za uporabo

Igla za prenos s filtrom Možnost uporabe (za prenos zdravila iz vial v brizgo)



Navodila za uporabo
Hemlibra
Injekcija
Viala/viale z enkratnim odmerkom

Pred injiciranjem zdravila Hemlibra morate prebrati ta navodila za uporabo, jih razumeti in upoštevati. Zdravstveni delavec vam mora pokazati, kako zdravilo Hemlibra pravilno pripravite, odmerite in injicirate, preden boste to zdravilo prvič uporabili. Če imate kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Pomembne informacije:

Teh navodil ne uporabljajte, če za jemanje zdravila Hemlibra iz vial uporabljate adapter za vialo. Ta navodila se nanašajo le na uporabo igle za prenos.

- **Ne injicirajte** zdravila sebi ali komu drugemu, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako to naredite.
- Preverite, da je na škatli in nalepki vial ime Hemlibra.
- Preden vialo odprete, preberite nalepko vial in se tako prepričajte, da imate ustrezno jakost zdravila za pripravo odmerka, ki vam je bil predpisan. Za ustrezen odmerek boste morda morali uporabiti več kot 1 vialo.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na škatli in nalepki vial. Če je rok uporabnosti že potekel, **zdravila ne uporabite**.
- **Vialo uporabite le enkrat.** Potem, ko ste odmerek injicirali, morebitni neporabljeni preostanek zdravila Hemlibra v viali zavržite. Neporabljenega zdravila v viali ne shranjujte za poznejšo uporabo.
- **Uporabljajte samo brizge, igle za prenos in igle za injiciranje, ki vam jih predpiše zdravstveni delavec.**
- **Brizge, igle za prenos in igle za injiciranje uporabite le enkrat. Vse uporabljene pokrovčke, vial, brizge in igle zavržite.**
- Če imate predpisan odmerek več kot 2 ml, boste potrebovali več kot eno podkožno injekcijo zdravila Hemlibra; za navodila za injiciranje se obrnite na zdravstvenega delavca.
- Zdravilo Hemlibra morate injicirati le podkožno.

Shranjevanje vial zdravila Hemlibra:

- Viala shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C). **Ne zamrzujte.**
- Viala shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Potem, ko vialo vzamete iz hladilnika, je lahko neodprta viala shranjena na sobni temperaturi (do 30 °C) do 7 dni. Po shranjevanju na sobni temperaturi lahko neodprte viala daste nazaj v hladilnik. Skupni čas, ko zdravilo ni shranjeno na hladnem in je na sobni temperaturi, ne sme preseči 7 dni.
- Viala, ki so bile shranjene na sobni temperaturi več kot 7 dni, ali na temperaturi nad 30 °C, zavrzite.
- Viala shranjujte nedosegljive otrokom!
- Vialo vzemite iz hladilnika 15 minut pred uporabo in pred pripravo injekcije pustite, da doseže sobno temperaturo (do 30 °C).
- **Viala ne stresajte.**

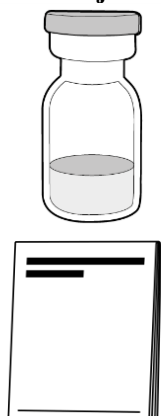
Shranjevanje igel in brizg:

- Poskrbite, da ostanejo igla za prenos, igla za injiciranje in injekcijska brizga suhe.
- Igle za prenos, igle za injiciranje in injekcijske brizge shranjujte nedosegljive otrokom!

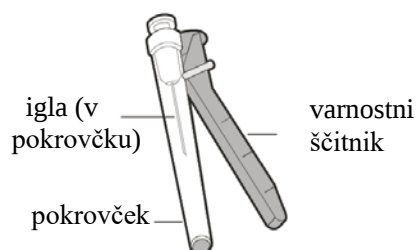
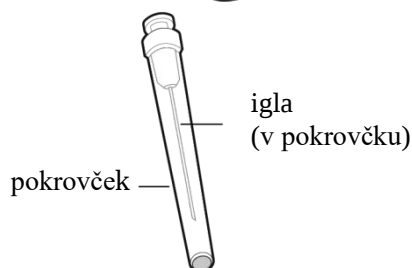
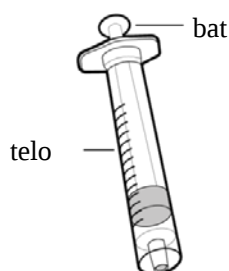
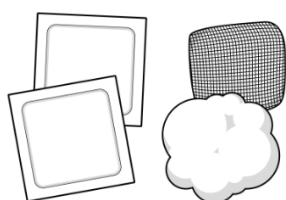
Pregled zdravila in materiala:

- Za pripravo injekcije in injiciranje zdravila zberite ves spodaj naštet material.
- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti na škatli, na nalepki viala in na spodaj naštetem materialu. Če je rok uporabnosti že potekel, omenjenega **ne uporabite**.
- **Viala ne uporabite:**
 - če je zdravilo motno, megličasto ali obarvano.
 - če zdravilo vsebuje delce.
 - če manjka pokrovček, ki pokriva zamašek.
- Preglejte material in se prepričajte, da ni poškodovan. **Ne uporabite ga**, če je videti poškodovan ali če je kam padel.
- Položite ves material na čisto in dobro osvetljeno, ravno delovno površino.

V škatli je vključeno:

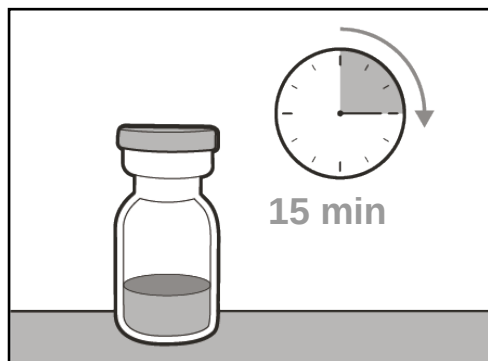


V škatli niso vključeni:



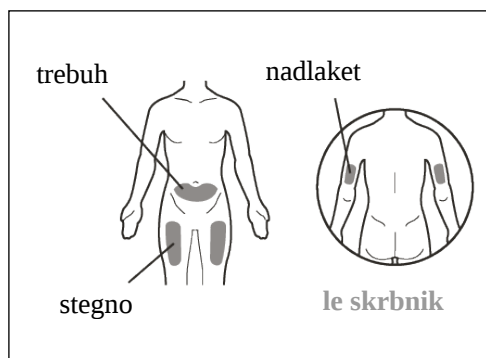
- **Viala z zdravilom**
- **Navodilo za uporabo zdravila Hemlibra**
- **Alkoholni lističi**
Opomba: Če morate za predpisani odmerek uporabiti več kot 1 vialo, morate za vsako vialo uporabiti nov alkoholni listič.
- **Gaza**
- **Kosem vate**
- **Injekcijska brizga**
- Za injiciranje količine do 1 ml uporabite **1-ml brizgo**.
- Za injiciranje količine od 1 ml do 2 ml uporabite **2-ml ali 3-ml brizgo**.
- **Opomba:** Za odmerke do 1 ml **ne** uporabljajte 2-ml ali 3-ml brizge.
- **Igla za prenos debeline 18 G s 5-mikrometrskim filtrom**
Opomba: Če morate za injiciranje predpisanega odmerka uporabiti več kot 1 vialo, morate za vsako vialo uporabiti novo iglo za prenos.
- Igle za prenos **ne uporabljajte** za injiciranje zdravila.
- **Igla za injiciranje z varnostnim ščitnikom** (uporablja se za injiciranje zdravila)
- Igle za injiciranje **ne uporabljajte** za jemanje zdravila iz vial.
- **Vsebnik za ostre odpadke**

Prpravite se:



- Vialo/viale približno 15 minut pred uporabo pustite na čisti, ravni površini, zaščitene pred neposredno sončno svetlobo, da doseže/jo sobno temperaturo.
- Vial **ne** poskušajte segrevati kako drugače.
- **Roke si dobro umijte** z milom in vodo.

Izbira in priprava mesta za injiciranje:



- Očistite izbrani predel za injiciranje z alkoholnim lističem.
- Pustite približno 10 sekund, da se koža posuši.
- Očiščenega predela se pred injiciranjem ne dotikajte, ne sušite ga z ventilatorjem in ne pihajte vanj.

Injicirate lahko v:

- stegno (sprednji in srednji del),
- trebuh – razen v predel 5 cm okrog popka,
- v zunanji del nadlakti (le če vam injekcijo da skrbnik).
- Za vsako injiciranje zdravila uporabite drugo mesto, ki naj bo vsaj 2,5 cm proč od predela, kamor ste dali prejšnjo injekcijo.
- Ne injicirajte v predele, ki jih lahko draži pas oblačil. Ne injicirajte v znamenja, brazgotine, podplute predele ali predele, kjer je koža občutljiva, pordela, trda ali razpokana.

Priprava brizge za injiciranje:

- Ko je brizga napolnjena z zdravilom, je treba injekcijo dati takoj.
- Po odstranitvi pokrovčka igle za injiciranje je treba zdravilo v injekcijski brizgi injicirati pod kožo v 5 minutah.
- Izpostavljenih igel se po odstranitvi pokrovčka ne dotikajte in jih nikamor ne polagajte.
- Injekcijske brizge ne uporabite, če se igla dotakne česar koli.

Pomembne informacije po injiciranju zdravila:

- **Če na mestu injiciranja opazite kapljice krvi, lahko na mesto injiciranja za vsaj 10 sekund pritisnete s sterilnim kosom vate ali sterilno gazo, dokler se krvavitev ne ustavi.**
- Če se pojavi podplutba (majhna krvavitev pod kožo), lahko na mesto rahlo pritisnete leden vložek. Če se krvavitev ne ustavi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.
- Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Kako zavreči zdravilo in material:

Pomembno: Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.

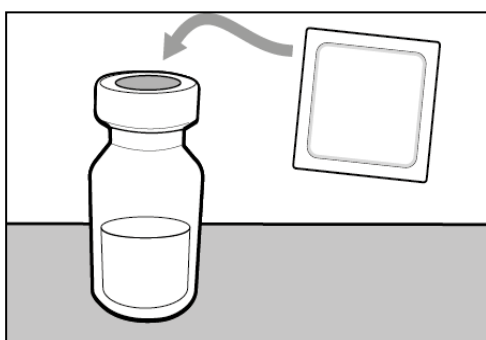
- **Vse uporabljene pokrovčke, vial, igle in injekcijske brizge zavržite v vsebnik za ostre odpadke oziroma vsebnik, odporen proti prebadanju.**
- Uporabljene igle in injekcijske brizge takoj po uporabi zavržite v vsebnik za ostre odpadke. Pokrovčkov, vial, igel in injekcijskih brizg ne odvrzite med gospodinjske odpadke.
- Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite kakšen vsebnik za gospodinjsko uporabo, ki pa mora:
 - biti izdelan iz odporne plastike.
 - imeti povsem prilegajoč se, proti prebadanju odporen pokrov, s katerim ga je mogoče zapreti brez možnosti, da bi ostri odpadki prišli iz njega.
 - biti pokončen in stabilen med uporabo.
 - biti takšen, da ne pušča.
 - biti ustrezno označen z opozorilom, da vsebuje nevarne odpadke.
- Ko je vsebnik za ostre odpadke skoraj poln, ga zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za odstranjevanje takšnih odpadkov.
- Ne zavržite odrabljenega vsebnika za ostre odpadke med gospodinjske odpadke, razen če vaše lokalne smernice to dovoljujejo. Uporabljenega vsebnika za ostre odpadke ne uporabite ponovno.

1. PRIPRAVA

1. korak. Odstranite pokrovček vial(e) in očistite njen vrhnji del

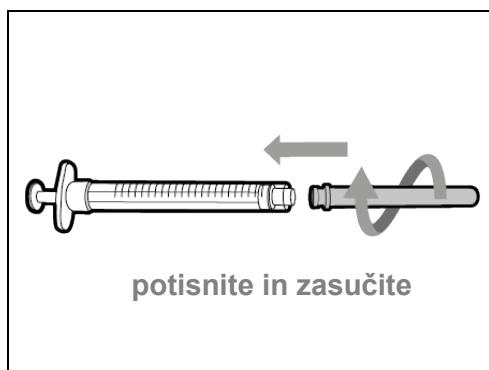


- Snemite pokrovček vial(e).
- Zavržite pokrovček vial(e) v vsebnik za ostre odpadke.

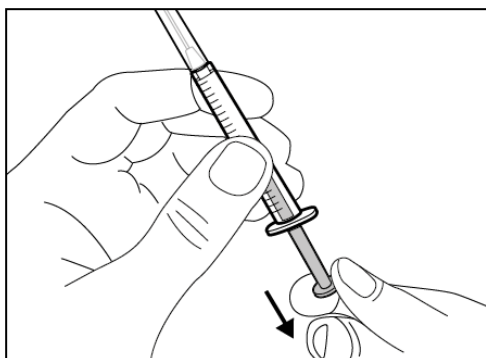


- Očistite zamašek vial(e) z alkoholnim lističem.

2. korak. Na brizgo namestite iglo za prenos s filtrom

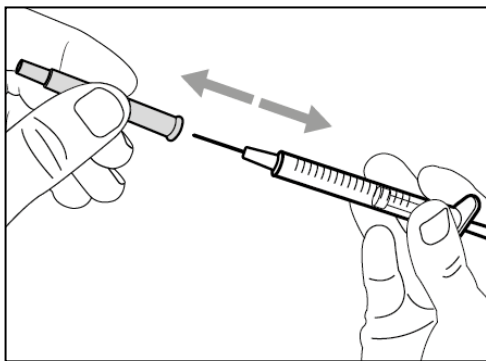


- **Potisnite iglo za prenos s filtrom na brizgo in jo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni povsem nameščena.**



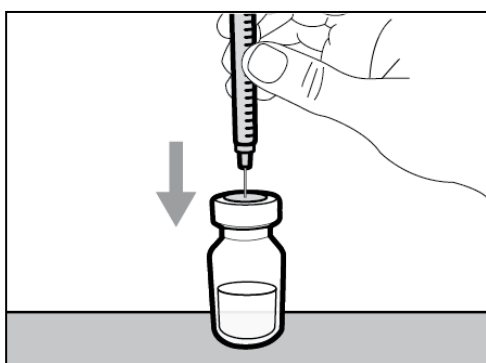
- Počasi izvlecite bat in potegnite v brizgo toliko zraka, kot ustreza količini vašega predpisanega odmerka.

3. korak. Snemite pokrovček z igle za prenos

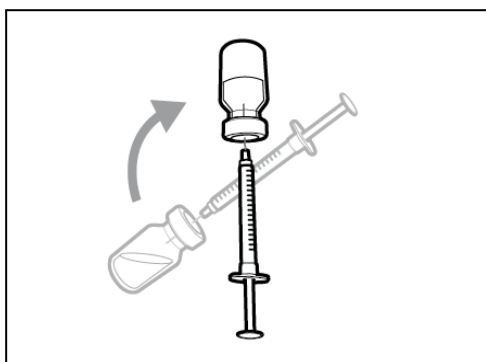


- Držite brizgo za njeno telo in z iglo za prenos obrnjeno navzgor.
- Previdno potegnite pokrovček igle za prenos naravnost z nje in proč od vašega telesa. **Pokrovčka igle ne vrzite proč, temveč ga položite na čisto, ravno površino.** Po prenosu zdravila ga boste potrebovali, da boste z njim pokrili iglo za prenos.
- Po odstranitvi pokrovčka igle se **ne dotikajte** konice igle in igle ne polagajte nikamor.

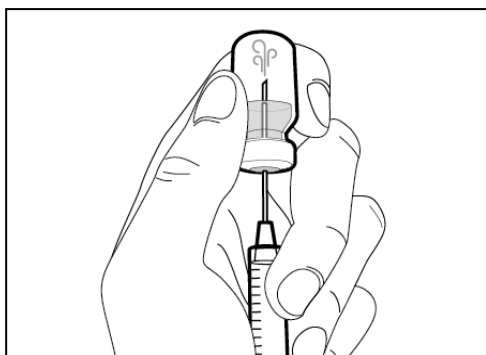
4. korak Injicirajte zrak v vialo



- Postavite vialo na ravno delovno površino in zabodite na brizgo nameščeno iglo za prenos naravnost navzdol skozi sredino zamaška viale.

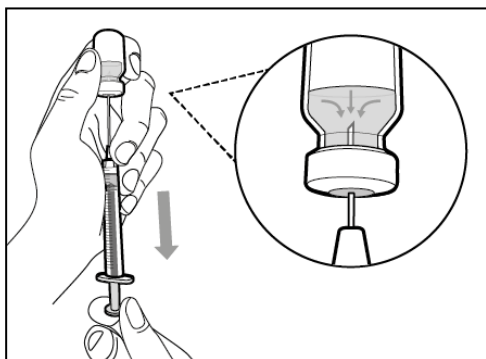


- Medtem ko je igla v viali, obrnite vialo na glavo.



- Medtem, ko igla gleda navzgor, potisnite bat in iztisnite zrak iz brizge **nad zdravilo.**
- S prstom še naprej tiščite bat brizge.
- **Ne injicirajte** zraka v zdravilo, ker to lahko povzroči nastanek zračnih mehurčkov ali pene v zdravilu.

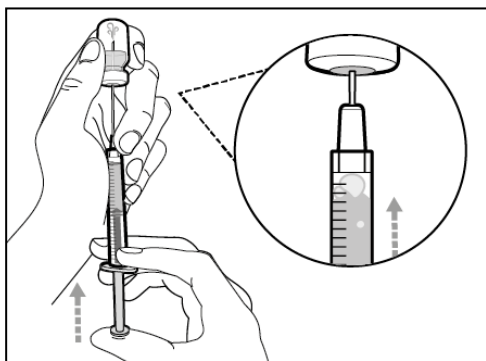
5. korak. Prenos zdravila v brizgo



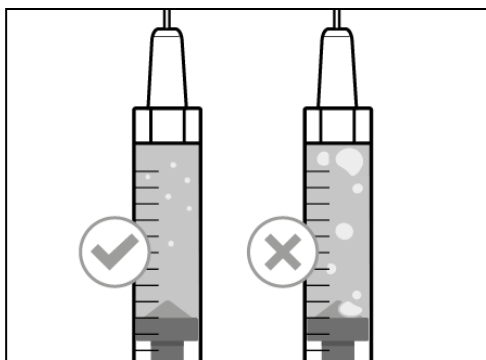
- Potegnite konico igle navzdol, tako da je **v zdravilu**.
- Iz navzgor obrnjene brizge počasi izvlecite bat, da **napolnite brizgo s količino zdravila**, ki je večja od potrebne za predpisani odmerek.
- **Bat trdno držite**, da se ne povrne v prvotni položaj.
- Pazite, da bata ne potegnete iz brizge.

Pomembno: Če je vaš predpisani odmerek večji od količine zdravila v viali, **izvlecite vse zdravilo** in potem nadaljujte pri poglavju "Združevanje vial".

6. korak. Odstranite mehurčke zraka



- Igla naj bo še naprej v viali; pogledjte, ali so v brizgi kakšni večji zračni mehurčki. Veliki zračni mehurčki lahko zmanjšajo odmerek, ki ga dobite.



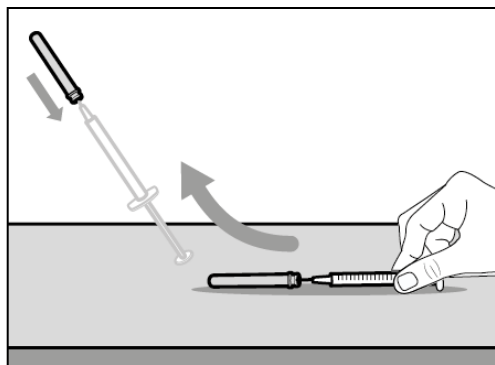
- **Odstranite večje zračne mehurčke** tako, da s prsti rahlo potrkate ob telo brizge, dokler se mehurčki ne dvignejo na njen vrh. Pomaknite konico igle **nad zdravilo** in počasi potisnite bat navzgor, da boste iz brizge iztisnili zračne mehurčke.
- Če je v brizgi zdaj toliko ali manj zdravila, kot ga potrebujete za predpisani odmerek, pomaknite konico igle, da bo **v zdravilu**. Nato počasi **potegnite** bat ven, dokler ni količina zdravila v brizgi **večja** od količine, potrebne za **predpisani odmerek**.
- Pazite, da bata ne potegnete iz brizge.
- Ponavljajte zgornje korake, dokler ne odstranite večjih zračnih mehurčkov.

Opomba: Poskrbite, da bo v brizgi dovolj zdravila za vaš celotni odmerek, preden nadaljujete z naslednjim korakom. Če iz viale ne morete potegniti vsega zdravila, obrnite vialo pokonci, da boste dosegli preostalo količino.

! Igle za prenos **ne uporabljajte** za injiciranje zdravila, ker lahko to povzroči bolečino in krvavitev.

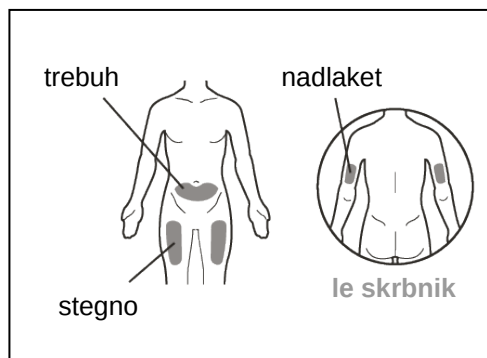
2. INJICIRANJE

7. korak. Namestite pokrovček nazaj na iglo za prenos



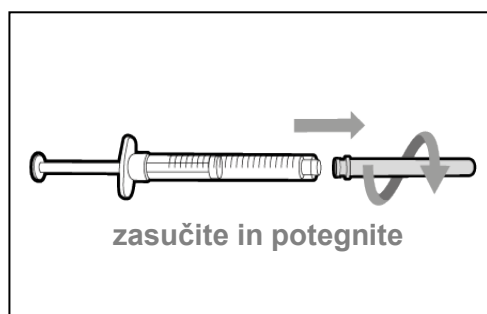
- Potegnite brizgo in iglo za prenos iz vial.
- **Z eno roko vstavite** iglo za prenos v pokrovček in **potisnite navzgor**, da boste iglo pokrili.
- Ko je igla za prenos pokrita, potisnite njen pokrovček proti brizgi, da ga boste povsem namestili; potisnite z **eno roko**, da boste preprečili naključno poškodbo z iglo.

8. korak. Očistite mesto injiciranja



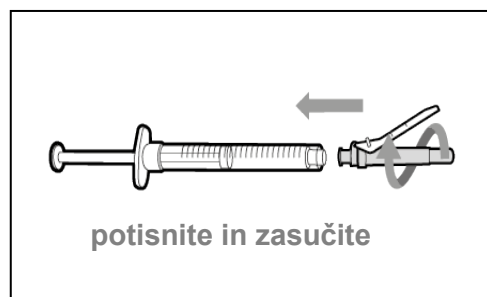
- Izberite in **očistite** mesto injiciranja z alkoholnim lističem.

9. korak. Snemite uporabljeno iglo za prenos z brizge



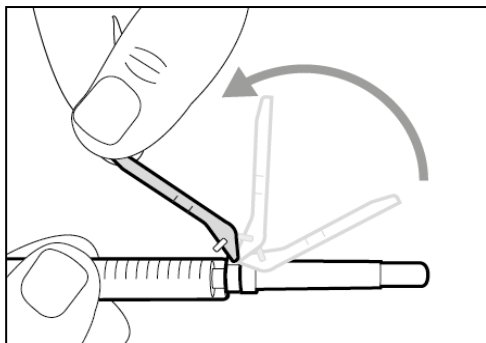
- Odstranite uporabljeno iglo za prenos z brizge tako, da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca in jo previdno potegnete.
- Uporabljeno iglo za prenos zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

10. korak. Namestite iglo za injiciranje na brizgo



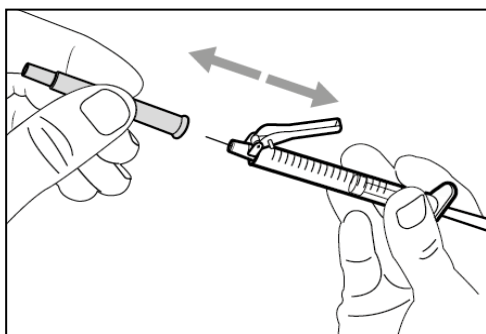
- Potisnite iglo za injiciranje na brizgo in jo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni povsem nameščena.

11. korak. Pomaknite varnostni ščitnik



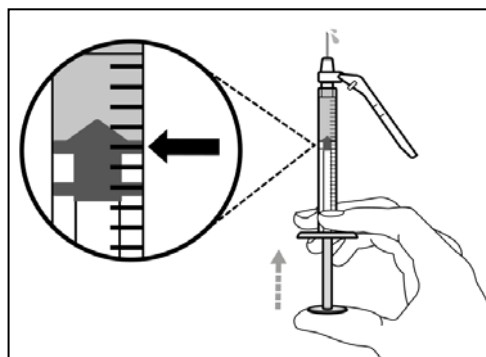
- Pomaknite varnostni ščitnik z igle **proti** telesu brizge.

12. korak. Snemite pokrovček z igle za injiciranje



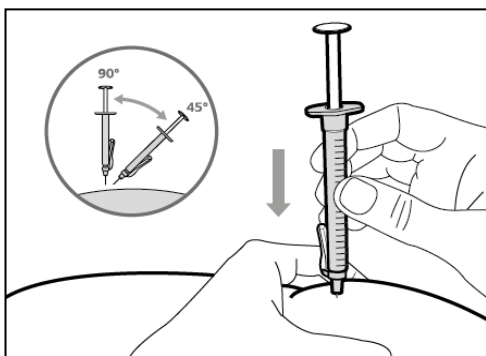
- **Previdno** potegnite pokrovček igle za injiciranje naravnost z brizge.
- Pokrovček zavržite v vsebnik za ostre odpadke.
- **Ne dotikajte se** konice igle in pazite, da se z njo česa ne dotaknete.
- Po odstranitvi pokrovčka igle za injiciranje je treba zdravilo v injekcijski brizgi injicirati v 5 minutah.

13. korak. Nastavite bat na predpisani odmerek



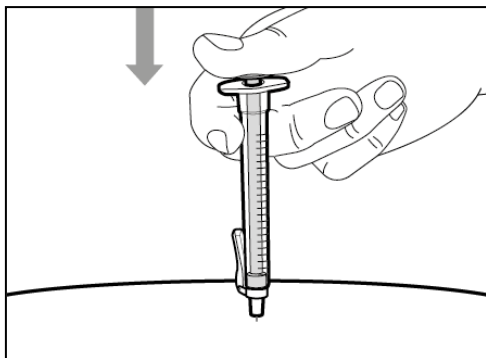
- Brizgo držite tako, da bo igla usmerjena navzgor, in bat počasi potisnite navzgor do predpisanega odmerka.
- **Preverite odmerek** in poskrbite, da je zgornji rob bata uravnan s tisto oznako na brizgi, ki označuje predpisani odmerek.

14. korak. Subkutano (podkožno) injiciranje



- Stisnite izbrano mesto injiciranja v gubo in s hitrim, odločnim gibom do konca zabodite iglo **pod kotom 45° do 90°**. **Ne držite in ne pritiskajte** bata, medtem ko zabadate iglo.
- Ohranite položaj brizge in izpustite gubo na mestu injiciranja.

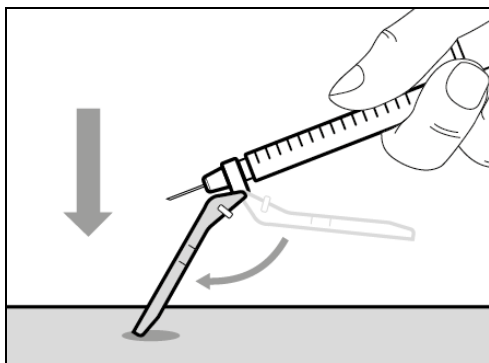
15. korak. Injicirajte zdravilo



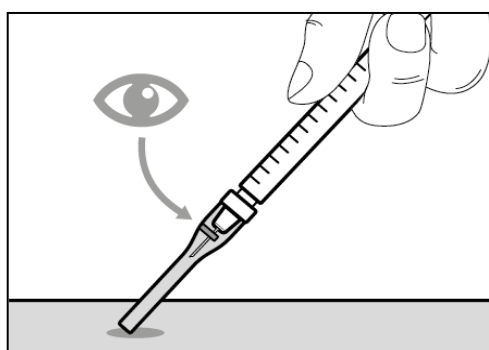
- Počasi injicirajte vse zdravilo, tako da bat previdno potisnete povsem do konca.
- Izvlecite iglo in brizgo iz mesta injiciranja pod istim kotom, pod katerim ste jo zabodli.

3. ODLAGANJE

16. korak. Pokrijte iglo z varnostnim ščitnikom

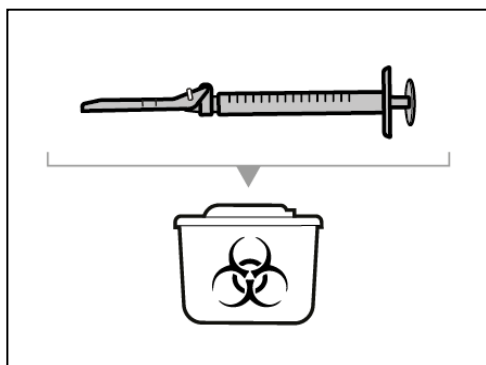


- Pomaknite varnostni ščitnik naprej za 90°, proč od telesa brizge.
- **Medtem ko držite brizgo z eno roko**, s čvrstim, hitrim gibom **pritisnite varnostni ščitnik navzdol** ob ravno površino, dokler ne zaslišite "klik".



- Če ne zaslišite klika, preverite, ali varnostni ščitnik povsem pokriva iglo.
- Prste ves čas držite za varnostnim ščitnikom in proč od igle.
- Igle za injiciranje **ne snemite**.

17. korak. Zavržite brizgo in iglo

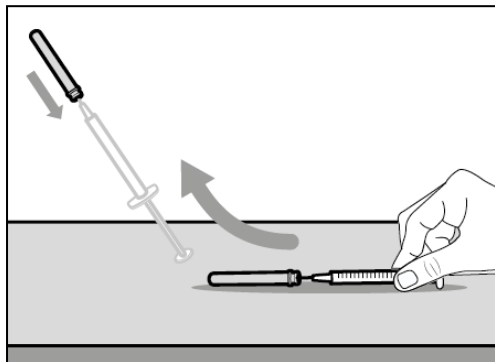


- Uporabljene igle in brizge takoj po uporabi zavržite v vsebnik za ostre odpadke. Za dodatne informacije glejte poglavje "Kako zavržiti zdravilo in material".
- **Ne poskušajte** uporabljene igle za injiciranje sneti z uporabljene brizge.
- **Ne pokrivajte** igle za injiciranje z njenim pokrovčkom.
- **Pomembno:** Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.
- Vse uporabljene pokrovčke, viala, igle in injekcijske brizge zavržite v vsebnik za ostre odpadke oziroma vsebnik, odporen proti prebadanju.

Združevanje vial

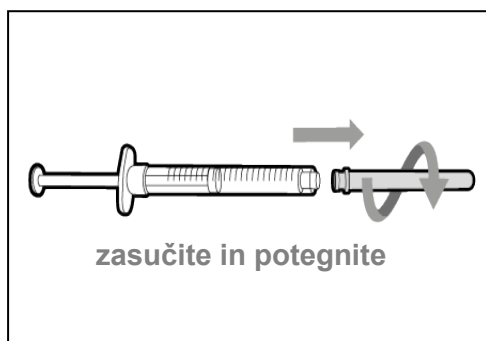
Če za svoj predpisani odmerek potrebujete več kot 1 vialo, sledite spodaj opisanim korakom, potem ko ste že potegnili zdravilo iz prve viala, kot je opisano v 5. koraku. Za vsako vialo morate uporabiti novo iglo za prenos.

Korak A. Namestite pokrovček nazaj na iglo za prenos



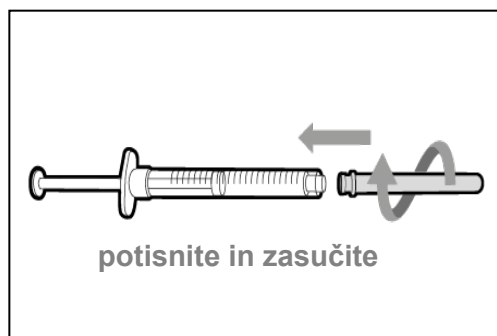
- Odstranite brizgo in iglo za prenos iz prve viala.
- **Z eno roko** vstavite iglo za prenos v pokrovček in **potisnite navzgor**, da boste iglo pokrili.
- Ko je igla pokrita, potisnite pokrovček igle za prenos proti brizgi, da ga boste povsem namestili; potisnite **z eno roko**, da boste preprečili naključno poškodbo z iglo.

Korak B. Snemite uporabljeno iglo za prenos z brizge



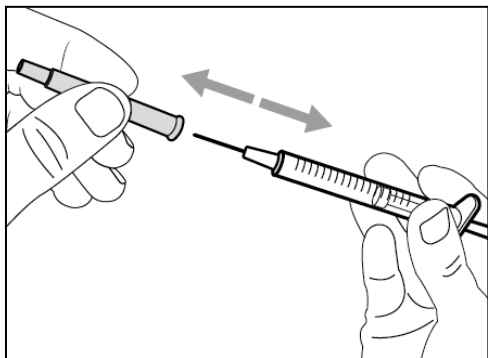
- Odstranite uporabljeno iglo za prenos z brizge tako, da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca in jo previdno potegnete.
- Uporabljeno iglo za prenos zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

Korak C. Na brizgo namestite novo iglo za prenos s filtrom



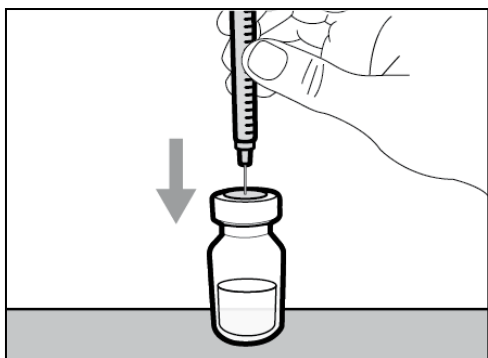
- Potisnite **ново** iglo za prenos na isto brizgo in iglo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni povsem nameščena.
- Počasi izvlecite bat, da boste v brizgo potegnili nekaj zraka.

Korak D. Snemite pokrovček z igle za prenos

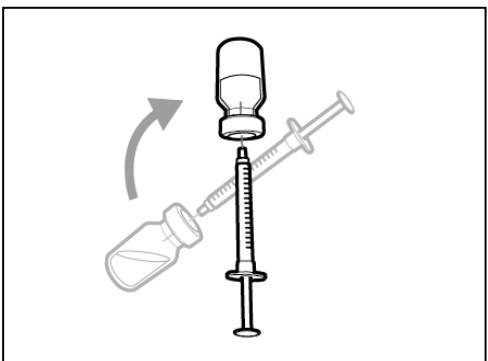


- Primite brizgo za njeno telo in jo držite tako, da pokrovček igle za prenos gleda navzgor.
- Previdno potegnite pokrovček igle za prenos naravnost z nje in proč od vašega telesa. **Pokrovčka igle ne vrzite proč.** Potem, ko boste izvlekli zdravilo, boste morali iglo za prenos znova pokriti s pokrovčkom.
- **Ne dotikajte** se konice igle.

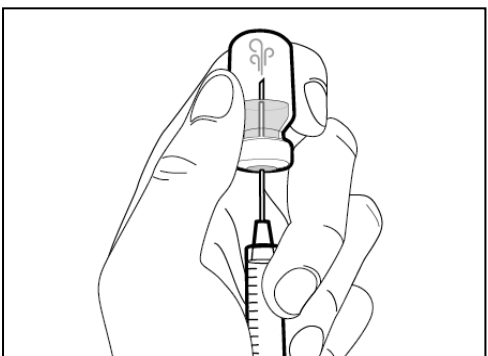
Korak E. Injicirajte zrak v vialo



- Ko imate novo vialo postavljeno na ravno delovno površino, vanjo zabodite na brizgi nameščeno novo iglo za prenos naravnost navzdol skozi **sredino** zamaška viale.

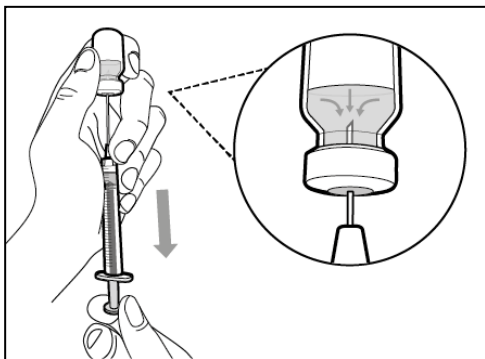


- Medtem ko je igla za prenos v viali, obrnite vialo na glavo.



- Medtem, ko igla gleda navzgor, potisnite zrak iz brizge **nad zdravilo.**
- S prstom še naprej tiščite bat brizge.
- **Ne injicirajte** zraka v zdravilo, ker to lahko povzroči nastanek zračnih mehurčkov ali pene v zdravilu.

Korak F. Prenos zdravila v brizgo



- Potegnite konico igle navzdol, tako da je **v zdravilu**.
- Iz navzgor obrnjene brizge počasi izvlecite bat, da **napolnite brizgo s količino zdravila**, ki je večja od potrebne za predpisani odmerek.
- **Bat trdno držite**, da se ne povrne v prvotni položaj.
- Pazite, da bata ne potegnete iz brizge.

Opomba: Poskrbite, da bo v brizgi dovolj zdravila za vaš celotni odmerek, preden nadaljujete z naslednjimi koraki. Če iz vial ne morete potegniti vsega zdravila, jo obrnite pokonci, da boste dosegli preostalo količino.

! Igle za prenos **ne uporabljajte** za injiciranje zdravila, ker vam lahko to škoduje, na primer povzroči bolečine in krvavitve.

Ponavljajte korake od A do F z vsako dodatno vialo, dokler nimate količine zdravila, ki je večja od predpisanega odmerka. Ko to dokončate, pustite iglo za prenos zabodeno v viali in se vrnite na 6. korak "Odstranite mehurčke zraka". Nadaljujte s preostalimi koraki.

Adapter za vialo s filtrom
Možnost uporabe
(za prenos zdravila iz vial v brizgo)



Navodila za uporabo
Hemlibra
Injekcija
Viala/viale z enkratnim odmerkom

Pred injiciranjem zdravila Hemlibra morate prebrati ta navodila za uporabo, jih razumeti in upoštevati. Zdravstveni delavec vam mora pokazati, kako zdravilo Hemlibra pravilno pripravite, odmerite in injicirate, preden boste to zdravilo prvič uporabili. Če imate kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Pomembne informacije:

Teh navodil ne uporabljajte, če za jemanje zdravila Hemlibra iz vial uporabljate iglo za prenos. Ta navodila se nanašajo le na uporabo adapterja za vialo.

- **Ne injicirajte zdravila** sebi ali komu drugemu, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako to naredite.
- Preverite, da je na škatli in nalepki vial ime Hemlibra.
- Preden vialo odprete, preberite nalepko vial in se tako prepričajte, da imate ustrezno jakost zdravila za pripravo odmerka, ki vam je bil predpisan. Za ustrezen odmerek boste morda morali uporabiti več kot 1 vialo.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na škatli in nalepki vial. Če je rok uporabnosti že potekel, **zdravila ne uporabite**.
- **Vialo uporabite le enkrat.** Potem, ko ste odmerek injicirali, morebitni neporabljeni preostanek zdravila Hemlibra v viali zavržite. Neporabljenega zdravila v viali ne shranjujte za poznejšo uporabo.
- **Uporabljajte samo brizge, adapterje za vial in igle za injiciranje, ki vam jih predpiše zdravstveni delavec.**
- **Brizge, adapterje za vial in igle za injiciranje uporabite le enkrat. Vse uporabljene pokrovčke, vial, adapterje za vial, brizge in igle zavržite.**
- Če imate predpisan odmerek več kot 2 ml, boste potrebovali več kot eno podkožno injekcijo zdravila Hemlibra; za navodila za injiciranje se obrnite na zdravstvenega delavca.
- Zdravilo Hemlibra morate injicirati le podkožno.

Shranjevanje vial zdravila Hemlibra:

- Viala shranjujte v hladilniku (od 2 do 8° C). **Ne zamrzujte.**
- Viala shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Potem, ko vialo vzamete iz hladilnika, je lahko neodprta viala shranjena na sobni temperaturi (do 30 °C) do 7 dni. Po shranjevanju na sobni temperaturi lahko neodprte viala daste nazaj v hladilnik. Skupni čas, ko zdravilo ni shranjeno na hladnem in je na sobni temperaturi, ne sme preseči 7 dni.
- Viala, ki so bile shranjene na sobni temperaturi več kot 7 dni, ali na temperaturi nad 30 °C, zavržite.
- Viala shranjujte nedosegljive otrokom!
- Vialo vzemite iz hladilnika 15 minut pred uporabo in pustite, da doseže sobno temperaturo (do 30 °C), preden pripravite injekcijo.
- **Viala ne stresajte.**

Shranjevanje adapterjev za viala, igel in brizg:

- Poskrbite, da ostanejo adapter za vialo, igla za injiciranje in injekcijska brizga suhi.
- Adapterje za viala, igle za injiciranje in injekcijske brizge shranjujte nedosegljive otrokom!

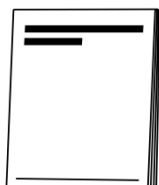
Pregled zdravila in materiala:

- Za pripravo injekcije in injiciranje zdravila zberite ves spodaj naštet material.
- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti na škatli, na nalepki viala in na spodaj naštetem materialu. Če je rok uporabnosti že potekel, omenjenega **ne uporabite**.
- **Viala ne uporabite:**
 - če je zdravilo motno, megličasto ali obarvano.
 - če zdravilo vsebuje delce.
 - če manjka pokrovček, ki pokriva zamašek.
- Preglejte material in se prepričajte, da ni poškodovan. **Ne uporabite ga**, če je videti poškodovan ali če je kam padel.
- Položite ves material na čisto in dobro osvetljeno, ravno delovno površino.

V škatli je vključeno:

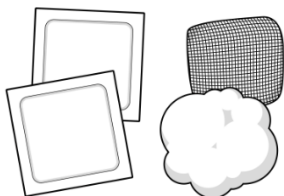


- **Viala z zdravilom**



- **Navodilo za uporabo zdravila Hemlibra**

V škatli niso vključeni:



- **Alkoholni lističi**

Opomba: Če morate za predpisani odmerek uporabiti več kot 1 vialo, morate za vsako vialo uporabiti nov alkoholni listič.

- **Gaza**

- **Kosem vate**



- **Adapter za vialo s filtrom** (za pritrditev na vrh viala)

Opomba: Uporablja se za jemanje zdravila iz viala v injekcijsko brizgo. Če za injiciranje predpisanega odmerka potrebujete več kot 1 vialo, morate za vsako vialo uporabiti nov adapter za vialo.

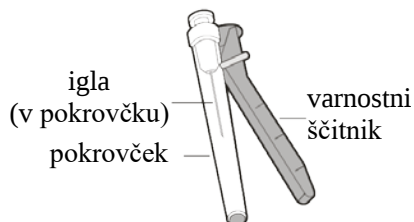
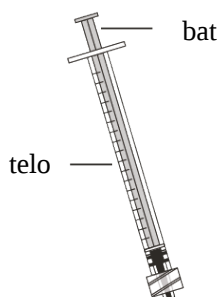
⚠ Igle za injiciranje ne vstavljajte v adapter za vialo.

- **Brizga z majhnim volumnom mrtvega prostora**

Pomembno:

- Za injiciranje količine do 1 ml uporabite **1-ml brizgo z majhnim volumnom mrtvega prostora**.
- Za injiciranje količine od 1 ml dalje uporabite **2-ml ali 3-ml brizge z majhnim volumnom mrtvega prostora**.

Opomba: Za odmerke do 1 ml **ne uporabljajte** 2-ml ali 3-ml brizg z majhnim volumnom mrtvega prostora.

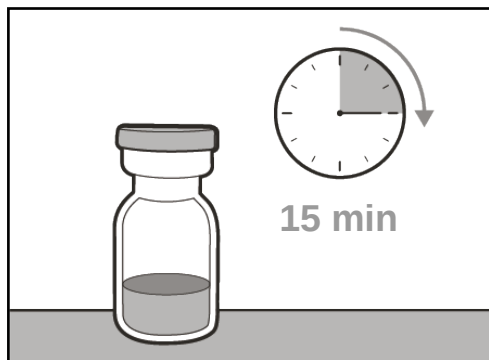


- Iгла za injiciranje z varnostnim ščitnikom (uporablja se za injiciranje zdravila)
- Igle za injiciranje **ne vstavljajte** v adapter za vialo ali za jemanje zdravila iz viala.



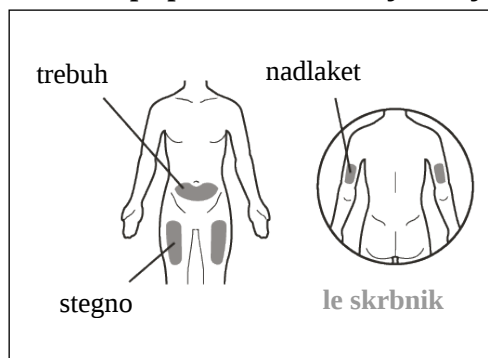
- Vsebnik za ostre odpadke

Pripravite se:



- Vialo/viale približno 15 minut pred uporabo pustite na čisti, ravni površini, zaščiteno/zaščitene pred neposredno sončno svetlobo, da doseže/jo sobno temperaturo.
- Vial ne poskušajte segrevati kako drugače.
- **Roke si dobro umijte** z milom in vodo.

Izbira in priprava mesta za injiciranje:



- Očistite izbrani predel za injiciranje z alkoholnim lističem.
- Pustite približno 10 sekund, da se koža posuši.
- Očiščenega predela se pred injiciranjem ne dotikajte, ne sušite ga z ventilatorjem in ne pihajte vanj.

Injicirate lahko v:

- stegno (sprednji in srednji del),
- trebuh – razen v predel 5 cm okrog popka,
- v zunanji del nadlakti (le če vam injekcijo da skrbnik).
- Za vsako injiciranje zdravila uporabite drugo mesto, ki naj bo vsaj 2,5 cm proč od predela, kamor ste dali prejšnjo injekcijo.
- Ne injicirajte v predele, ki jih lahko draži pas oblačil.
- Ne injicirajte v znamenja, brazgotine, podplute predele ali predele, kjer je koža občutljiva, pordela, trda ali razpokana.

Priprava brizge za injiciranje:

- Ko je brizga napolnjena z zdravilom, je treba injekcijo dati takoj.
- Po odstranitvi pokrovčka igle za injiciranje je treba zdravilo v injekcijski brizgi injicirati pod kožo v 5 minutah.
- Izpostavljenih igel se po odstranitvi pokrovčka ne dotikajte in jih nikamor ne polagajte.
- Injekcijske brizge ne uporabite, če se igla dotakne česar koli.

Pomembne informacije po injiciranju zdravila:

- Če na mestu injiciranja opazite kapljice krvi, lahko na mesto injiciranja za vsaj **10 sekund pritisnete s sterilnim kosmom vate ali sterilno gazo, dokler se krvavitev ne ustavi.**
- Če se pojavi podplutba (majhna krvavitev pod kožo), lahko na mesto rahlo pritisnete leden vložek. Če se krvavitev ne ustavi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.
- Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Kako zavreči zdravilo in material:**Pomembno: Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.**

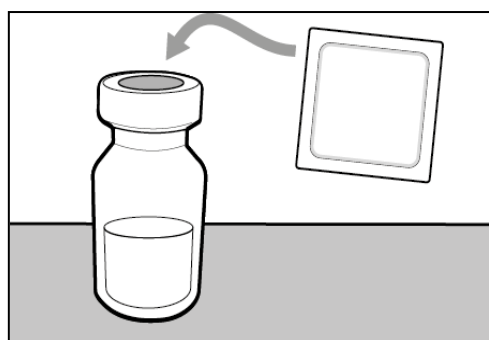
- Vse uporabljene pokrovčke, vial, adapterje za vial, igle in injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre odpadke oziroma vsebnik, odporen proti prebadanju.
- Uporabljene adapterje za vial, igle in injekcijske brizge takoj po uporabi zavrzite v vsebnik za ostre odpadke. Pokrovčkov, vial, igel in injekcijskih brizg ne odvrzite med gospodinjske odpadke.
- Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite kakšen vsebnik za gospodinjsko uporabo, ki pa mora:
 - biti izdelan iz odporne plastike.
 - imeti povsem prilegajoč se, proti prebadanju odporen pokrov, s katerim ga je mogoče zapreti brez možnosti, da bi ostri odpadki prišli iz njega.
 - biti pokončen in stabilen med uporabo.
 - biti takšen, da ne pušča.
 - biti ustrezno označen z opozorilom, da vsebuje nevarne odpadke.
- Ko je vsebnik za ostre odpadke skoraj poln, ga zavrzite v skladu z lokalnimi smernicami za odstranjevanje takšnih odpadkov.
- Ne zavrzite odrabljenega vsebnika za ostre odpadke med gospodinjske odpadke, razen če vaše lokalne smernice to dovoljujejo. Uporabljenega vsebnika za ostre odpadke ne uporabite ponovno.

1. PRIPRAVA

1. korak. Odstranite pokrovček vial(e) in očistite njen vrhnji del

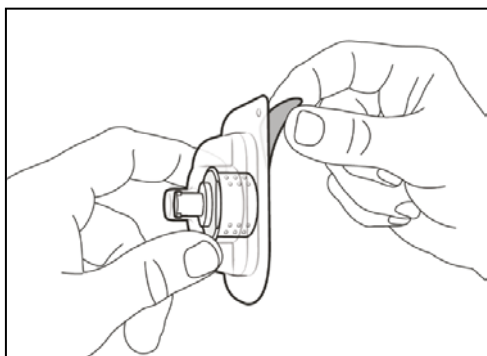


- Snemite pokrovček vial(e).
- Zavrzite pokrovček vial(e) v vsebnik za ostre odpadke.

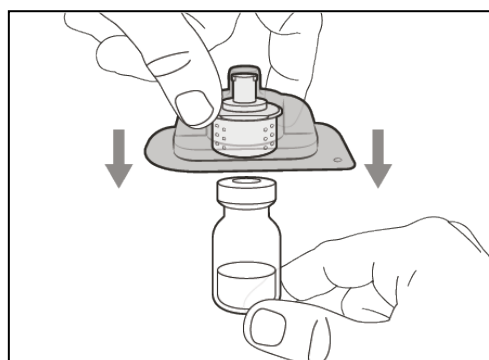


- Očistite zamašek vial(e) z alkoholnim lističem.

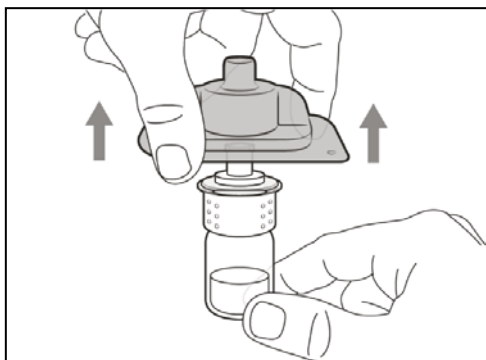
2. korak. Adapter za vialo namestite na vialo



- Da odprete pretisni omot, odstranite njegov hrbtni del.
- Adapterja za vialo **ne jemljite** iz prozornega plastičnega pretisnega omota.

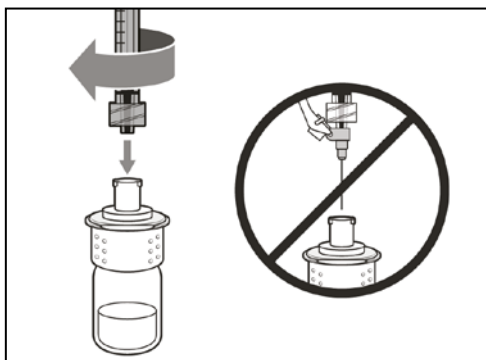


- Trdno pritisnite plastični pretisni omot z adapterjem za vialo na vialo, dokler ne zaslišite "**klik**".



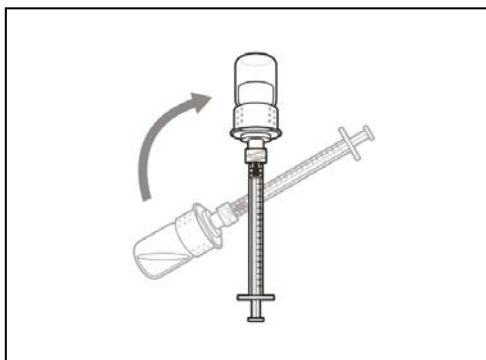
- Odstranite plastični pretisni omot in ga zavržite.
- Pazite, da se ne dotaknete izpostavljenega konca adapterja za vialo.

3. korak. Na adapter za vialo namestite brizgo

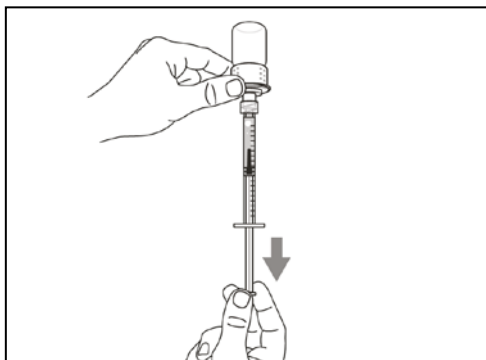


- Odstranite pokrovček brizge (če je potrebno).
- Potisnite brizgo na adapter za vialo in jo **zasužite v smeri urnega kazalca**, dokler ni povsem nameščena.
- Igle za injiciranje **ne** vstavljajte v adapter za vialo.

4. korak. V injekcijsko brizgo prenesite zdravilo



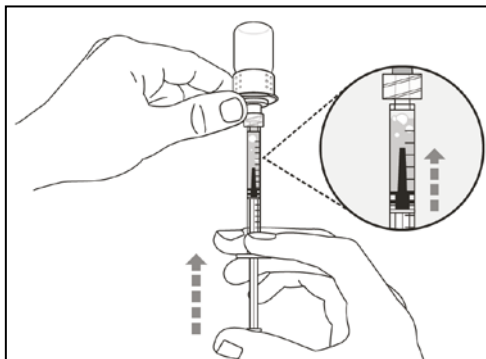
- Brizgo pustite nameščeno na adapter za vialo in vialo obrnite navzdol.



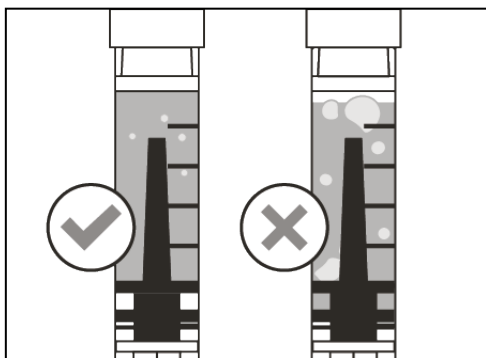
- Z navzgor usmerjeno brizgo počasi izvlecite bat, da boste **injekcijsko brizgo napolnili** s količino **zdravila**, večjo od potrebne za predpisani odmerek.
- **Močno primite bat**, da zagotovite, da ga ne povleče nazaj noter.
- Pri tem pazite, da bata ne izvlečete iz injekcijske brizge.

Pomembno: Če je vaš predpisani odmerek večji od količine zdravila Hemlibra v viali, **izvlecite vse zdravilo** in potem nadaljujte pri poglavju "Združevanje vial".

5. korak. Odstranite zračne mehurčke



- Brizgo pustite nameščeno na viali in **preverite, ali so v njej prisotni večji zračni mehurčki**. Veliki zračni mehurčki lahko zmanjšajo količino injiciranega odmerka.

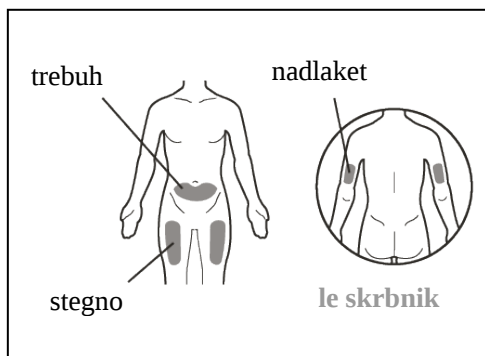


- **Odstranite večje zračne mehurčke** tako, da s prsti **rahlo potrkate** ob telo brizge, dokler se mehurčki ne dvignejo na njen vrh. **Počasi potisnite bat navzgor**, da boste iz brizge iztisnili velike zračne mehurčke.
- Če je v brizgi zdaj toliko ali manj zdravila, kot ga potrebujete za predpisani odmerek, počasi izvlecite bat, dokler ni količina zdravila v brizgi **večja** od količine, potrebne za **predpisani odmerek**.
- Pazite, da bata ne potegnete iz brizge.
- Ponavljajte zgornje korake, dokler ne odstranite večjih zračnih mehurčkov.

Opomba: Poskrbite, da bo v brizgi dovolj zdravila za vaš celotni odmerek, preden nadaljujete z naslednjim korakom.

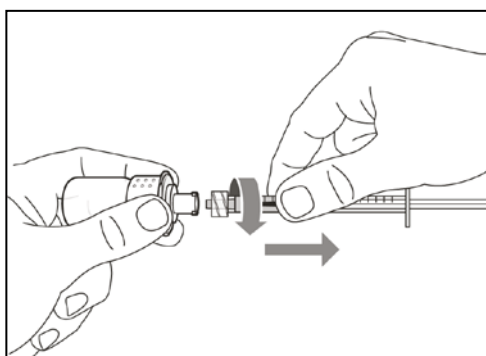
2. INJICIRANJE

6. korak. Očistite mesto injiciranja



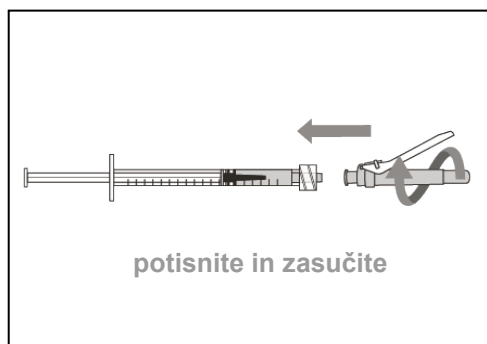
- Izberite in **očistite** mesto injiciranja z alkoholnim lističem.

7. korak. Brizgo snemite z adapterja za vialo



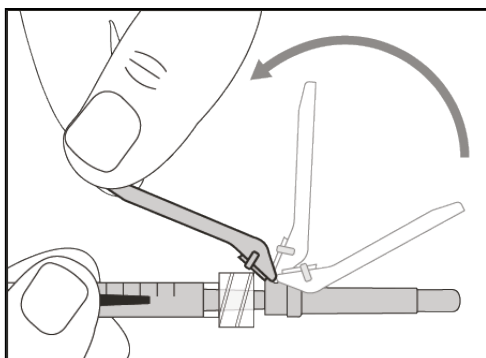
- Odstranite brizgo z adapterja za vialo tako, da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca in jo previdno potegnete.
- Uporabljeno vialo/adapter za vialo zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

8. korak. Pritrdite iglo za injiciranje na brizgo



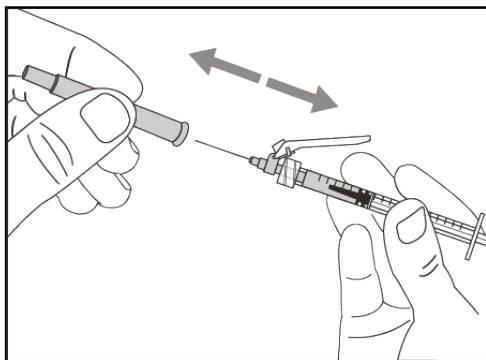
- Potisnite iglo za injiciranje na brizgo in jo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni povsem nameščena.
- Igle za injiciranje **ne** vstavljajte v adapter za vialo in je ne uporabljajte za jemanje zdravila iz vial.

9. korak. Pomaknite varnostni ščitnik



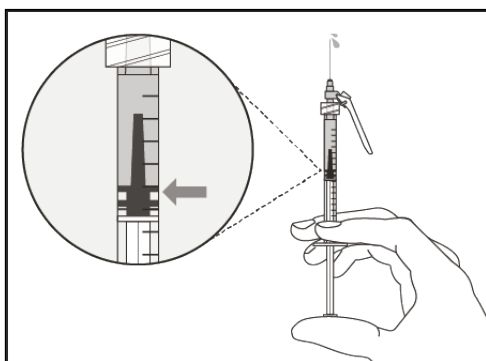
- Pomaknite varnostni ščitnik z igle **proti** telesu brizge.

10. korak. Snemite pokrovček z igle za injiciranje



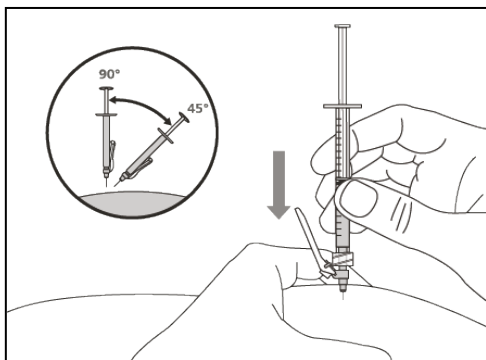
- **Previdno** potegnite pokrovček igle za injiciranje **proč** od brizge.
- Pokrovček zavržite v vsebnik za ostre odpadke.
- **Ne dotikajte se** konice igle in pazite, da se z njo česa ne dotaknete.
- Po odstranitvi pokrovčka igle za injiciranje je treba zdravilo v injekcijski brizgi injicirati v 5 minutah.

11. korak. Nastavite bat na predpisani odmerek



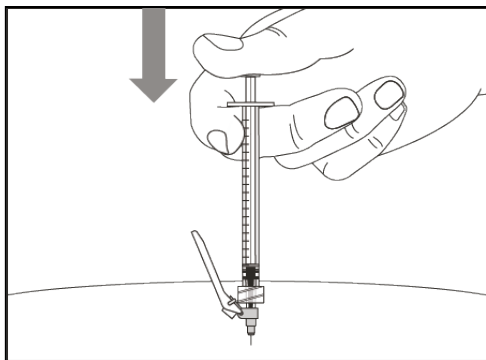
- Brizgo držite tako, da bo igla usmerjena navzgor, in bat počasi potisnite navzgor do predpisanega odmerka.
- **Preverite odmerek** in poskrbite, da je zgornji rob bata uravnan s tisto oznako na brizgi, ki označuje predpisani odmerek.

12. korak. Subkutano (podkožno) injiciranje



- Stisnite izbrano mesto injiciranja v gubo in s hitrim, odločnim gibom do konca zabodite iglo **pod kotom 45° do 90°**. **Ne** držite in ne pritiskajte bata, medtem ko zabadate iglo.
- Ohranite položaj brizge in izpustite gubo na mestu injiciranja.

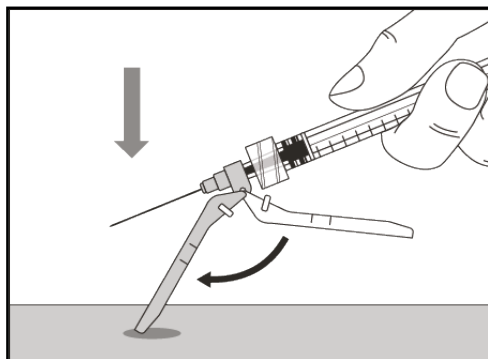
13. korak. Injicirajte zdravilo



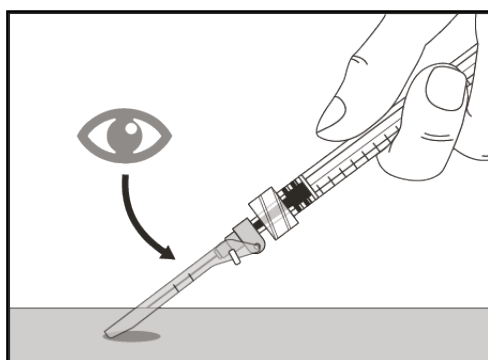
- Počasi injicirajte vse zdravilo, tako da bat previdno potisnete povsem do konca.
- Izvlecite iglo in brizgo iz mesta injiciranja pod istim kotom, pod katerim ste jo zabodli.

3. ODLAGANJE

14. korak. Pokrijte iglo z varnostnim ščitnikom

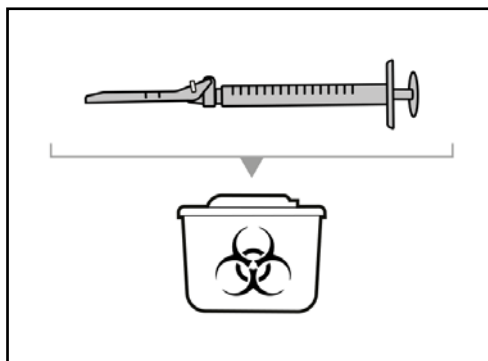


- Pomaknite varnostni ščitnik naprej za 90°, proč od telesa brizge.
- Medtem ko držite brizgo z eno roko, s čvrstim, hitrim gibom **pritisnite varnostni ščitnik navzdol** ob ravno površino, dokler ne zaslišite "klik".



- Če ne zaslišite klika, preverite, ali varnostni ščitnik povsem pokriva iglo.
- Prste ves čas držite za varnostnim ščitnikom in proč od igle.
- Igle za injiciranje **ne snemite**.

15. korak. Zavržite brizgo in iglo

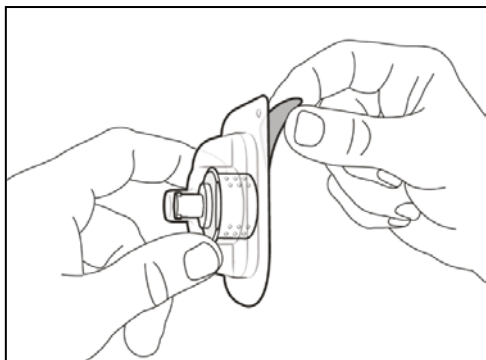


- Uporabljene igle in brizge takoj po uporabi zavržite v vsebnik za ostre odpadke. Za dodatne informacije glejte poglavje "Kako zavržiti zdravilo in material".
- **Ne poskušajte** uporabljene igle za injiciranje sneti z uporabljene brizge.
- **Ne pokrivajte** igle za injiciranje z njenim pokrovčkom.
- **Pomembno:** Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.
- Vse uporabljene pokrovčke, vial, adapterje za vial, igle in injekcijske brizge zavržite v vsebnik za ostre odpadke oziroma vsebnik, odporen proti prebadanju.

Združevanje vial

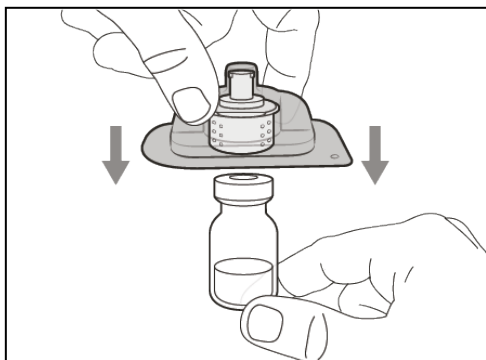
Če za svoj predpisani odmerek potrebujete več kot 1 vialo, sledite spodaj opisanim korakom, potem ko ste že potegnili zdravilo iz prve vialo, kot je opisano v 4. koraku. Za vsako vialo morate uporabiti nov adapter za vialo.

Korak A. Na novo vialo namestite nov adapter za vialo

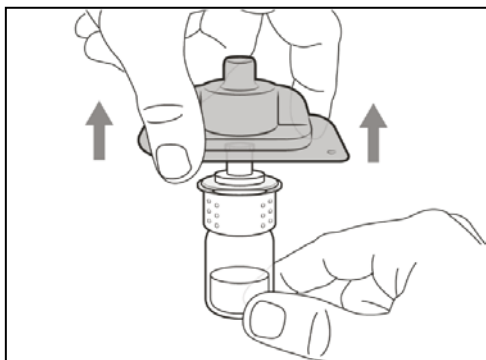


- Pretisni omot odprite tako, da odstranite njegov hrbtni del.

⚠ Adapterja za vialo ne jemljite iz prozornega plastičnega pretisnega omota.

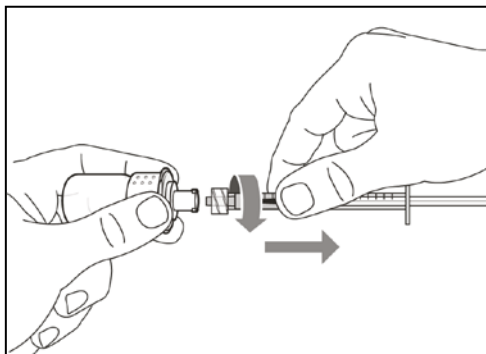


- Trdno pritisnite plastični pretisni omot z adapterjem za vialo na novo vialo, dokler ne zaslišite "**klik**".



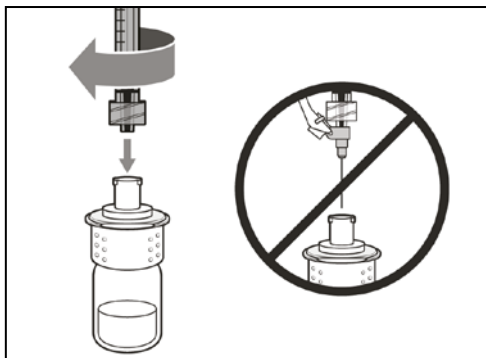
- Odstranite plastični pretisni omot in ga zavržite.
- Pazite, da se ne dotaknete izpostavljenega konca adapterja za vialo.

Korak B. Odstranite brizgo z uporabljenega adapterja za vialo



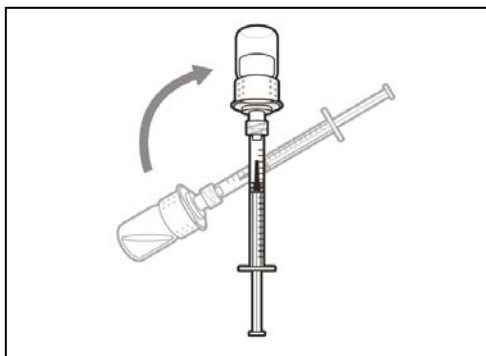
- Odstranite brizgo z uporabljenega adapterja za vialo tako, da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca in jo previdno potegnete.
- Uporabljeno vialo/adapter za vialo zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

Korak C. Na brizgo namestite nov adapter za vialo

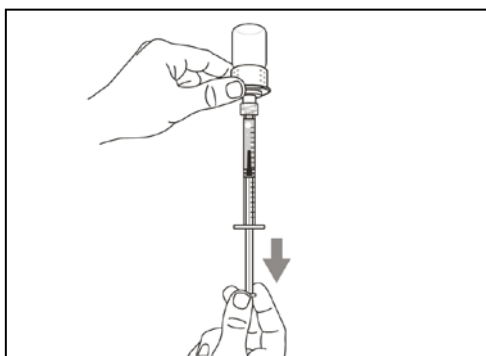


- Na nov adapter za vialo **potisnite isto brizgo** in jo **zasučite v smeri urnega kazalca**, dokler ni povsem nameščena.

Korak D. V injekcijsko brizgo prenesite zdravilo



- Brizgo pustite nameščeno na adapter za vialo in vialo obrnite navzdol.



- Z navzgor usmerjeno brizgo počasi izvlecite bat, da boste **injekcijsko brizgo napolnili** s količino **zdravila**, večjo od potrebne za predpisani odmerek.
- **Močno primite bat**, da zagotovite, da ga ne povleče nazaj noter.
- Pri tem pazite, da bata ne izvlečete iz injekcijske brizge.

Opomba: Poskrbite, da bo v brizgi dovolj zdravila za vaš celotni odmerek, preden nadaljujete z naslednjim korakom.

Ponavljajte korake od A do D z vsako dodatno vialo, dokler nimate količine zdravila, ki je večja od predpisanega odmerka. Ko to dokončate, pustite adapter za vialo na viali in se vrnite na 5. Korak "Odstranite zračne mehurčke". Nadaljujte s preostalimi koraki.

Navodilo za uporabo

Hemlibra 150 mg/ml raztopina za injiciranje emicizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila vam bo zdravnik izročil kartico za bolnika in vodnik (za bolnike in skrbnike), ki vsebujeta pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni. To kartico za bolnika imejte vedno pri sebi in jo pokažite zdravnikom, farmacevtom ali laboratorijskim delavcem, ki jih obiščete.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hemlibra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hemlibra
3. Kako uporabljati zdravilo Hemlibra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hemlibra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hemlibra in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Hemlibra

Zdravilo Hemlibra vsebuje učinkovino emicizumab. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "monoklonska protitelesa". Monoklonska protitelesa so vrsta beljakovin, ki v telesu prepoznajo določen cilj in se vežejo nanj.

Za kaj uporabljamo zdravilo Hemlibra

Zdravilo Hemlibra se uporablja za zdravljenje bolnikov vseh starosti s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII):

- pri katerih so se pojavili inhibitorji faktorja VIII ali
- pri katerih se niso pojavili inhibitorji faktorja VIII in imajo:
 - težko stopnjo hemofilije (raven faktorja VIII v krvi je nižja od 1 %),
 - srednjo stopnjo hemofilije (raven faktorja VIII v krvi je od 1 % do 5 %) s fenotipom hude krvavitve.

Hemofilija A je podedovana bolezen. Povzroča jo pomanjkanje faktorja VIII, bistvene snovi, potrebne za strjevanje krvi in zaustavitev krvavitve.

To zdravilo pri bolnikih z omenjeno boleznijo preprečuje krvavitve ali zmanjša njihovo število.

Nekaterim bolnikom s hemofilijo A se lahko pojavijo inhibitorji faktorja VIII (protitelesa proti faktorju VIII), ki preprečijo delovanje nadomestnega faktorja VIII.

Kako deluje zdravilo Hemlibra

Zdravilo Hemlibra obnovi funkcijo manjkajočega aktiviranega faktorja VIII, ki je potreben za učinkovito strjevanje krvi. Struktura zdravila Hemlibra je drugačna od strukture faktorja VIII, zato inhibitorji faktorja VIII na zdravilo Hemlibra ne vplivajo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hemlibra

Ne uporabljajte zdravila Hemlibra

- če ste alergični na emicizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se pred začetkom uporabe zdravila Hemlibra posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zelo pomembno je, da se pred začetkom uporabe zdravila Hemlibra z zdravnikom posvetujete o uporabi "obvodnih zdravil" (zdravil, ki pomagajo krvi, da se strjuje, vendar delujejo drugače kot faktor VIII). **Zdravljenje z obvodnimi zdravili bo morda treba med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra spremeniti.** Primera obvodnih zdravil sta koncentrat aktiviranega protrombinskega kompleksa (aPCC – *activated prothrombin complex concentrate*) in rekombinantni FVIIa (rFVIIa). Med uporabo aPCC se lahko pri bolnikih, ki prejemajo tudi zdravilo Hemlibra, pojavijo resni neželeni učinki, ki so lahko življenjsko ogrožajoči.

Možni resni neželeni učinki uporabe aPCC med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra

- **Propadanje rdečih krvnih celic (trombotična mikroangiopatija)**
 - To je resna motnja, ki je lahko življenjsko ogrožajoča.
 - Pri bolnikih s to motnjo se lahko pojavi okvara notranje plasti žil in v malih žilah lahko nastanejo krvni strdki. V nekaterih primerih lahko to poškoduje ledvice in druge organe.
 - Bodite previdni, če imate za to stanje veliko tveganje (če ste ga v preteklosti že imeli ali ga je imel/ima vaš družinski član) ali če uporabljate zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razvoj tega stanja, kot so ciklosporin, kinin ali takrolimus.
 - Pomembno je, da poznate simptome trombotične mikroangiopatije za primer, da bi se vam ta pojavila (za seznam simptomov glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Če vi ali vaš skrbnik opazite kateri koli simptom trombotične mikroangiopatije, **nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Hemlibra in aPCC in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.**

- **Krvni strdki (trombembolija)**
 - V redkih primerih se lahko v žilah tvori krvni strdek in jih zamaši, kar je lahko življenjsko ogrožajoče.
 - Pomembno je, da poznate simptome takšnih notranjih krvnih strdkov za primer, da bi se vam ti pojavili (za seznam simptomov glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Če vi ali vaš skrbnik opazite kateri koli simptom krvnih strdkov v žilah, **nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Hemlibra in aPCC in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.**

Druge pomembne informacije o zdravilu Hemlibra

- **Tvorba protiteles (imunogenost)**
 - Morda boste opazili, da predpisani odmerki zdravila ne obvladuje krvavitve. To je lahko posledica razvoja protiteles proti zdravilu.

Če vi ali vaš skrbnik opazite, da imate več krvavitev, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom**. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja, če zdravilo pri vas ne bo več delovalo.

Otroci, mlajši od 1 leta

Pri otrocih, mlajših od enega leta, se krvni sistem še vedno razvija. Če je vaš otrok star manj kot eno leto, mu lahko zdravnik zdravilo Hemlibra predpiše le, ko skrbno pretehta pričakovane koristi in tveganja uporabe tega zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Hemlibra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

- Uporaba obvodnih zdravil med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra
 - **Preden začnete uporabljati zdravilo Hemlibra, se posvetujte z zdravnikom in natančno upoštevajte njegova navodila o tem, kdaj naj uporabite obvodno zdravilo, v kakšnem odmerku in po kakšnem urniku.** Zdravilo Hemlibra poveča zmožnost krvi za strjevanje. Zato boste morda potrebovali manjši odmerek obvodnega zdravila, kot ste ga uporabljali pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hemlibra.
 - aPCC uporabljajte **le**, če ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja. Če je aPCC potreben, se posvetujte z zdravnikom, če menite, da potrebujete skupaj več kot 50 enot aPCC na kilogram. Za več informacij o uporabi aPCC med prejemanjem zdravila Hemlibra glejte poglavje 2: "Možni resni neželeni učinki uporabe aPCC med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra".
 - Kljub omejenim izkušnjam s sočasno uporabo antifibrinolitikov z aPCC ali rFVIIa pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Hemlibra, morate vedeti, da pri uporabi antifibrinolitikov, ki se dajejo intravensko, v kombinaciji z aPCC ali rFVIIa obstaja možnost trombotičnih dogodkov.

Laboratorijske preiskave

Zdravnika morate obvestiti, da uporabljate zdravilo Hemlibra, preden opravite laboratorijske preiskave, ki merijo strjevanje krvi. Zdravilo Hemlibra v krvi namreč lahko zmoti nekatere laboratorijske preiskave in povzroči netočne rezultate.

Nosečnost in dojenje

- Med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra in še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Hemlibra morate uporabljati učinkovit način preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo).
- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo. Zdravnik bo upošteval koristi uporabe zdravila Hemlibra v primerjavi s tveganjem za otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Hemlibra

Zdravilo Hemlibra je na voljo v vialah za enkratno uporabo kot že pripravljena raztopina, ki je ni treba razredčiti.

Zdravljenje z zdravilom Hemlibra vam bo uvedel zdravnik, usposobljen za vodenje bolnikov s hemofilijo. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Vodenje evidence

Vsakič, ko uporabite zdravilo Hemlibra, zabeležite ime in številko serije zdravila.

Koliko zdravila Hemlibra je treba uporabiti

Odmerek zdravila Hemlibra je odvisen od vaše telesne mase; zdravnik bo izračunal količino (v mg) in ustrezni volumen zdravila Hemlibra (v ml) za injiciranje takole:

- Režim polnilnega odmerka: Od 1. do 4. tedna: Odmerek je 3 miligrame na 1 kilogram telesne mase, injiciran enkrat na teden.
- Režim vzdrževalnega odmerka: 5. teden in pozneje: Odmerek je 1,5 miligrama na 1 kilogram telesne mase, injiciran enkrat na teden, ali 3 miligrame na 1 kilogram telesne mase, injiciran enkrat na 2 tedna, ali 6 miligramov na 1 kilogram telesne mase, injiciran enkrat na 4 tedne.

Odločitev za uporabo vzdrževalnega odmerka 1,5 mg/kg enkrat na teden, ali 3 mg/kg enkrat na dva tedna ali 6 mg/kg enkrat na štiri tedne je treba sprejeti po posvetu z zdravnikom in, če je potrebno, skrbnikom.

Pri pripravi celotnega volumna, ki ga je treba injicirati, se v eni injekciji **ne sme kombinirati** različnih koncentracij (30 mg/ml in 150 mg/ml) zdravila Hemlibra.

Količina raztopine zdravila Hemlibra, ki jo uporabite pri enem injiciranju, ne sme presegati 2 ml.

Kako se daje zdravilo Hemlibra

Če si zdravilo Hemlibra injicirate sami ali vam ga injicira skrbnik, morate vi ali vaš skrbnik skrbno prebrati in upoštevati navodila v poglavju 7, "Navodila za uporabo".

- Zdravilo Hemlibra je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako injicirati zdravilo Hemlibra.
- Ko boste usposobljeni, boste lahko zdravilo injicirali doma, bodisi sami bodisi s pomočjo skrbnika.
- Da boste iglo pravilno zabodli pod kožo, s prosto roko na čistem mestu za injiciranje stisnite kožo v gubo. Stisk kože v gubo je pomemben, da zagotovite injiciranje pod kožo (v maščobno tkivo), ne pa globlje (v mišico). Injiciranje v mišico lahko povzroči neugodje.
- Injekcijo pripravite in zdravilo injicirajte v čistih pogojih brez klic ter uporabite aseptičen postopek. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta o tem dala več informacij.

Kam injicirati zdravilo Hemlibra

- Zdravnik vam bo pokazal, kateri deli telesa so primerni za injiciranje zdravila Hemlibra.
- Priporočena mesta za injiciranje so: sprednja stran pasu (spodnji del trebuha), zunanji zgornji del rok (nadlakti) ali sprednji del stegen. Za injiciranje uporabite le priporočena mesta.
- Za vsako injiciranje uporabite drug predel na telesu, kot ste ga uporabili predhodno.
- Zdravila ne injicirajte na mestih, kjer je koža pordela, podpluta, občutljiva, zatrdela, ali kjer so na njej znamenja ali brazgotine.
- Ko uporabljate zdravilo Hemlibra, je treba vsa druga zdravila za podkožno injiciranje dati na drugem mestu.

Uporaba brizg in igel

- Za odvzem raztopine zdravila Hemlibra iz vial v brizgo in za injiciranje pod kožo uporabljajte injekcijsko brizgo, iglo za prenos s 5-mikrometrskim filtrom ali adapter za vialo s 5-mikrometrskim filtrom in iglo za injiciranje.
- Injekcijske brizge, igle za prenos s filtrom ali adapterji za vialo s filtrom in igle za injiciranje niso priloženi v tem pakiranju. Za več informacij glejte poglavje 6, "Kaj je potrebno za dajanje zdravila Hemlibra in ni priloženo v tem pakiranju".
- Poskrbite, da boste za vsako injiciranje uporabili novo injekcijsko iglo in da boste iglo po enkratni uporabi zavrgli.
- Za injiciranje do 1 ml raztopine zdravila Hemlibra je treba uporabiti 1-ml brizgo.
- Za injiciranje več kot 1 ml in do 2 ml raztopine zdravila Hemlibra je treba uporabiti 2- do 3-ml brizgo.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Hemlibra se lahko uporablja pri mladostnikih in otrocih vseh starosti.

- Otroci si lahko zdravilo injicirajo sami, če se otrokov zdravnik in starši ali skrbniki o tem strinjajo. Samoinjiciranje ni priporočljivo pri otrocih, mlajših od 7 let.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hemlibra, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Hemlibra, kot bi smeli, morate takoj obvestiti zdravnika. Obstaja namreč tveganje, da se vam pojavijo neželeni učinki, na primer krvni strdki. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hemlibra

- Če pozabite uporabiti injekcijo v skladu z urnikom, si pozabljeni odmerek injicirajte čim prej pred dnem, ko je po urniku na vrsti naslednji odmerek. Potem nadaljujte injiciranje zdravila po običajnem urniku. Ne injicirajte si dveh odmerkov na isti dan, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.
- Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hemlibra

Ne prenehajte uporabljati zdravila Hemlibra, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Hemlibra, morda ne boste več zaščiteni pred krvavitvami.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki uporabe aPCC med zdravljenjem z zdravilom Hemlibra

Nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Hemlibra in aPCC in se nemudoma posvetujte z zdravnikom, če vi ali vaš skrbnik opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **Propadanje rdečih krvnih celic (trombotična mikroangiopatija):**
 - Zmedenost, šibkost, otekanje rok in nog, porumenelost kože in oči, nedoločne bolečine v trebuhu (abdomnu) ali bolečine v hrbtu, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje ali manjše izločanje urina – ti simptomi so lahko znaki trombotične mikroangiopatije.

- **Krvni strdki (trombembolija):**
 - Oteklost, toplota, bolečina ali rdečina – ti simptomi so lahko znaki krvnega strdka v veni blizu površine kože.
 - Glavobol, omrtvičenost obraza, bolečina ali oteklost očesa ali težave z vidom – ti simptomi so lahko znaki krvnega strdka v veni za očesom.
 - Počrnelost kože – ta simptom je lahko znak hude okvare kožnega tkiva.

Drugi neželeni učinki med uporabo zdravila Hemlibra

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- reakcija v predelu, kamor je injicirano zdravilo (pordelost, srbenje, bolečina)
- glavobol
- bolečine v sklepih

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zvišana telesna temperatura
- boleče mišice
- driska
- srbeč izpuščaj ali koprivnica (urtikarija)
- kožni izpuščaj

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- propadanje rdečih krvnih celic (trombotična mikroangiopatija)
- krvni strdek v veni za očesom (tromboza kavernoznega sinusa)
- huda okvara kožnega tkiva (nekroza kože)
- krvni strdek v veni blizu površine kože (povrhnji tromboflebitis)
- otekel obraz, jezik in/ali grlo, težave pri požiranju ali koprivnica skupaj s težavami pri dihanju, ki kažejo na angioedem
- pomanjkanje učinka ali zmanjšan odziv na zdravljenje
- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hemlibra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko neodprte vial vzamete iz hladilnika, jih lahko shranjujete na sobni temperaturi (do 30 °C) do 7 dni. Po shranjevanju na sobni temperaturi lahko neodprte vial vrnete nazaj v hladilnik. Celotni čas, med katerim je zdravilo shranjeno na sobni temperaturi, skupaj ne sme preseči 7 dni.

Viale, ki so bile shranjene na sobni temperaturi več kot 7 dni, ali so bile izpostavljene temperaturam nad 30 °C, zavrzite.

Po prenosu zdravila Hemlibra iz vial v brizgo zdravilo uporabite takoj. Raztopine v brizgi ne shranjujte v hladilniku.

Pred uporabo zdravila preverite, da v raztopini ni delcev in da se barva ni spremenila. Raztopina mora biti brezbarvna do rahlo rumenkasta. Zdravila ne uporabite, če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce.

Morebitno neporabljeno raztopino ustrezno zavrzite. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hemlibra

- Učinkovina je emicizumab. Ena viala zdravila Hemlibra vsebuje 60 mg (0,4 ml s koncentracijo 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml s koncentracijo 150 mg/ml), 150 mg (1 ml s koncentracijo 150 mg/ml) ali 300 mg (2 ml s koncentracijo 150 mg/ml) emicizumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-arginin, L-histidin, L-asparaginska kislina, poloksamer 188 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Hemlibra in vsebina pakiranja

Zdravilo Hemlibra je raztopina za injiciranje. Je brezbarvna do rumenkasta tekočina.

Eno pakiranje zdravila Hemlibra vsebuje 1 stekleno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Kaj je potrebno za dajanje zdravila Hemlibra in ni priloženo v tem pakiranju

Za odvzem raztopine zdravila Hemlibra iz vial v brizgo in za injiciranje pod kožo potrebujete injekcijsko brizgo, iglo za prenos s filtrom ali adapter za vialo s filtrom in iglo za injiciranje (glejte poglavje 7, "Navodila za uporabo").

Brizge

- **1-ml brizga:** prozorna polipropilenska ali polikarbonatna brizga z Luer-lock priključkom in merilno skalo 0,01 ml **ali**
- **2- do 3-ml brizga:** prozorna polipropilenska ali polikarbonatna brizga z Luer-lock priključkom in merilno skalo 0,1 ml.

Opomba: Pri uporabi adapterja za vialo s filtrom je treba uporabiti injekcijske brizge z majhnim volumnom mrtvega prostora.

Pripomočki za prenos in igle

- **Igla za prenos s filtrom:** iz nerjavnega jekla z Luer-lock priključkom, debeline 18 G, dolžine 35 mm (1½"), ki vsebuje 5-mikrometrski filter in ima po možnosti poltopo konico, **ali**
- **Adapter za vialo s filtrom:** iz polipropilena z Luer-lock priključkom, s 5-mikrometrskim filtrom in ustreza vratu vial s premerom 15 mm, **in**
- **Igla za injiciranje:** iz nerjavnega jekla z Luer-lock priključkom, debeline 26 G (sprejemljiv razpon debeline: 25-27 G), dolžine po možnosti 9 mm (3/8") oz. največ 13 mm (½"), po možnosti z varnostno opremo za iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 – 039 2471

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

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 – 6 7039831

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Navodila za uporabo

Igla za prenos s filtrom Možnost uporabe (za prenos zdravila iz vial v brizgo)



Navodila za uporabo
Hemlibra
Injekcija
Viala/viale z enkratnim odmerkom

Pred injiciranjem zdravila Hemlibra morate prebrati ta navodila za uporabo, jih razumeti in upoštevati. Zdravstveni delavec vam mora pokazati, kako zdravilo Hemlibra pravilno pripravite, odmerite in injicirate, preden boste to zdravilo prvič uporabili. Če imate kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Pomembne informacije:

Teh navodil ne uporabljajte, če za jemanje zdravila Hemlibra iz vial uporabljate adapter za vialo. Ta navodila se nanašajo le na uporabo igle za prenos.

- **Ne injicirajte** zdravila sebi ali komu drugemu, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako to naredite.
- Preverite, da je na škatli in nalepki vial ime Hemlibra.
- Preden vialo odprete, preberite nalepko vial in se tako prepričajte, da imate ustrezno jakost zdravila za pripravo odmerka, ki vam je bil predpisan. Za ustrezen odmerek boste morda morali uporabiti več kot 1 vialo.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na škatli in nalepki vial. Če je rok uporabnosti že potekel, **zdravila ne uporabite**.
- **Vialo uporabite le enkrat.** Potem, ko ste odmerek injicirali, morebitni neporabljeni preostanek zdravila Hemlibra v viali zavržite. Neporabljenega zdravila v viali ne shranjujte za poznejšo uporabo.
- **Uporabljajte samo brizge, igle za prenos in igle za injiciranje, ki vam jih predpiše zdravstveni delavec.**
- **Brizge, igle za prenos in igle za injiciranje uporabite le enkrat. Vse uporabljene pokrovčke, vial, injekcijske brizge in igle zavržite.**
- Če imate predpisan odmerek več kot 2 ml, boste potrebovali več kot eno podkožno injekcijo zdravila Hemlibra; za navodila za injiciranje se obrnite na zdravstvenega delavca.
- Zdravilo Hemlibra morate injicirati le podkožno.

Shranjevanje vial zdravila Hemlibra:

- Viala shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C). **Ne zamrzujte.**
- Viala shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Potem, ko vialo vzamete iz hladilnika, je lahko neodprta viala shranjena na sobni temperaturi (do 30 °C) do 7 dni. Po shranjevanju na sobni temperaturi lahko neodprte viala daste nazaj v hladilnik. Skupni čas, ko zdravilo ni shranjeno na hladnem in je na sobni temperaturi, ne sme preseči 7 dni.
- Viala, ki so bile shranjene na sobni temperaturi več kot 7 dni, ali na temperaturi nad 30 °C, zavrzite.
- Viala shranjujte nedosegljive otrokom!
- Vialo vzemite iz hladilnika 15 minut pred uporabo in pred pripravo injekcije pustite, da doseže sobno temperaturo (do 30 °C).
- **Viala ne stresajte.**

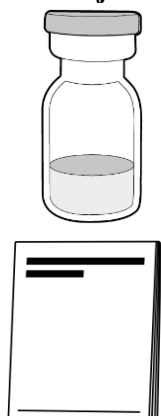
Shranjevanje igel in brizg:

- Poskrbite, da ostanejo igla za prenos, igla za injiciranje in injekcijska brizga suhe.
- Igle za prenos, igle za injiciranje in injekcijske brizge shranjujte nedosegljive otrokom!

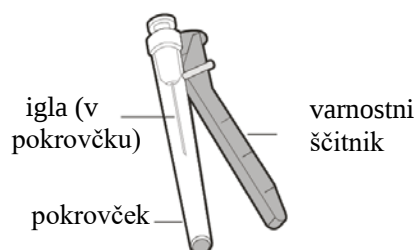
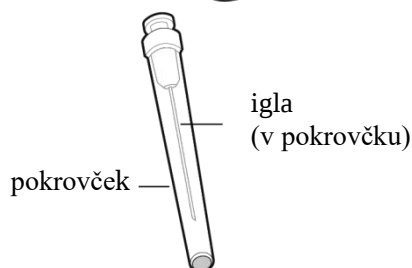
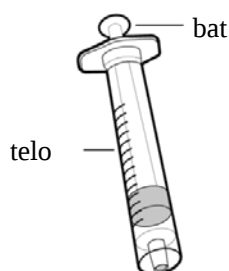
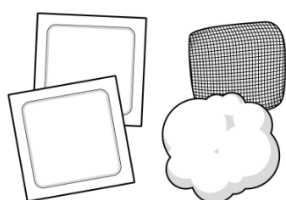
Pregled zdravila in materiala:

- Za pripravo injekcije in injiciranje zdravila zberite ves spodaj naštet material.
- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti na škatli, na nalepki viala in na spodaj naštetem materialu. Če je rok uporabnosti že potekel, omenjenega **ne uporabite**.
- **Viala ne uporabite:**
 - če je zdravilo motno, megličasto ali obarvano.
 - če zdravilo vsebuje delce.
 - če manjka pokrovček, ki pokriva zamašek.
- Preglejte material in se prepričajte, da ni poškodovan. **Ne uporabite ga**, če je videti poškodovan ali če je kam padel.
- Položite ves material na čisto in dobro osvetljeno, ravno delovno površino.

V škatli je vključeno:

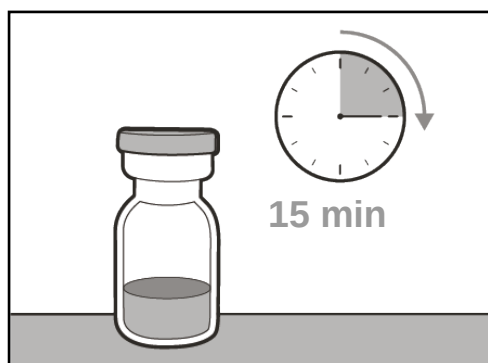


V škatli niso vključeni:



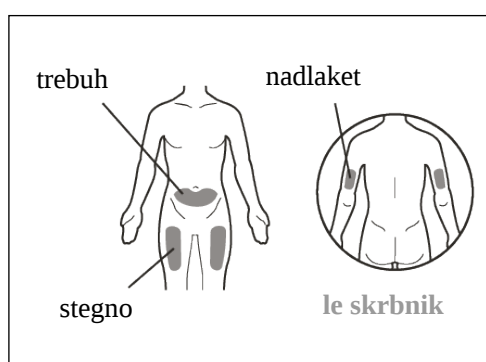
- **Viala z zdravilom**
- **Navodilo za uporabo zdravila Hemlibra**
- **Alkoholni lističi**
Opomba: Če morate za predpisani odmerek uporabiti več kot 1 vialo, morate za vsako vialo uporabiti nov alkoholni listič.
- **Gaza**
- **Kosem vate**
- **Injekcijska brizga**
- Za injiciranje količine do 1 ml uporabite **1-ml brizgo**.
- Za injiciranje količine od 1 ml do 2 ml uporabite **2-ml ali 3-ml brizgo**.
- **Opomba:** Za odmerke do 1 ml **ne** uporabljajte 2-ml ali 3-ml brizge.
- **Igla za prenos debeline 18 G s 5-mikrometrskim filtrom**
Opomba: Če morate za injiciranje predpisanega odmerka uporabiti več kot 1 vialo, morate za vsako vialo uporabiti novo iglo za prenos.
- Igle za prenos **ne uporabljajte** za injiciranje zdravila.
- **Igla za injiciranje z varnostnim ščitnikom** (uporablja se za injiciranje zdravila)
- Igle za injiciranje **ne uporabljajte** za jemanje zdravila iz vial.
- **Vsebnik za ostre odpadke**

Prpravite se:



- Vialo/viale približno 15 minut pred uporabo pustite na čisti, ravni površini, zaščitene pred neposredno sončno svetlobo, da doseže/jo sobno temperaturo.
- Vial **ne** poskušajte segrevati kako drugače.
- **Roke si dobro umijte** z milom in vodo.

Izbira in priprava mesta za injiciranje:



- Očistite izbrani predel za injiciranje z alkoholnim lističem.
- Pustite približno 10 sekund, da se koža posuši.
- Očiščenega predela se pred injiciranjem ne dotikajte, ne sušite ga z ventilatorjem in ne pihajte vanj.

Injicirate lahko v:

- stegno (sprednji in srednji del),
- trebuh – razen v predel 5 cm okrog popka,
- v zunanji del nadlakti (le če vam injekcijo da skrbnik).
- Za vsako injiciranje zdravila uporabite drugo mesto, ki naj bo vsaj 2,5 cm proč od predela, kamor ste dali prejšnjo injekcijo.
- Ne injicirajte v predele, ki jih lahko draži pas oblačil. Ne injicirajte v znamenja, brazgotine, podplute predele ali predele, kjer je koža občutljiva, pordela, trda ali razpokana.

Priprava brizge za injiciranje:

- Ko je brizga napolnjena z zdravilom, je treba injekcijo dati takoj.
- Po odstranitvi pokrovčka igle za injiciranje je treba zdravilo v injekcijski brizgi injicirati pod kožo v 5 minutah.
- Izpostavljenih igel se po odstranitvi pokrovčka ne dotikajte in jih nikamor ne polagajte.
- Injekcijske brizge ne uporabite, če se igla dotakne česar koli.

Pomembne informacije po injiciranju zdravila:

- **Če na mestu injiciranja opazite kapljice krvi, lahko na mesto injiciranja za vsaj 10 sekund pritisnete s sterilnim kosom vate ali sterilno gazo, dokler se krvavitev ne ustavi.**
- Če se pojavi podplutba (majhna krvavitev pod kožo), lahko na mesto rahlo pritisnete leden vložek. Če se krvavitev ne ustavi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.
- Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Kako zavreči zdravilo in material:

Pomembno: Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.

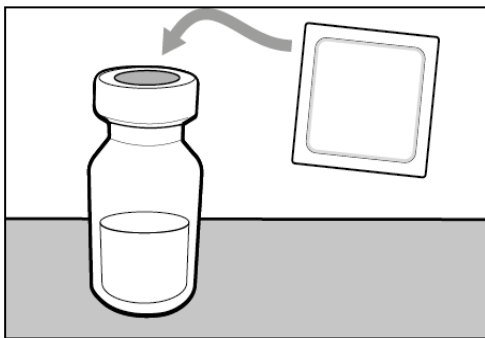
- **Vse uporabljene pokrovčke, vial, igle in injekcijske brizge zavržite v vsebnik za ostre odpadke oziroma vsebnik, odporen proti prebadanju.**
- Uporabljene igle in injekcijske brizge takoj po uporabi zavržite v vsebnik za ostre odpadke. Pokrovčkov, vial, igel in injekcijskih brizg ne odvrzite med gospodinjske odpadke.
- Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite kakšen vsebnik za gospodinjsko uporabo, ki pa mora:
 - biti izdelan iz odporne plastike.
 - imeti povsem prilegajoč se, proti prebadanju odporen pokrov, s katerim ga je mogoče zapreti brez možnosti, da bi ostri odpadki prišli iz njega.
 - biti pokončen in stabilen med uporabo.
 - biti takšen, da ne pušča.
 - biti ustrezno označen z opozorilom, da vsebuje nevarne odpadke.
- Ko je vsebnik za ostre odpadke skoraj poln, ga zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za odstranjevanje takšnih odpadkov.
- Ne zavržite odrabljenega vsebnika za ostre odpadke med gospodinjske odpadke, razen če vaše lokalne smernice to dovoljujejo. Uporabljenega vsebnika za ostre odpadke ne uporabite ponovno.

1. PRIPRAVA

1. korak. Odstranite pokrovček vial(e) in očistite njen vrhnji del

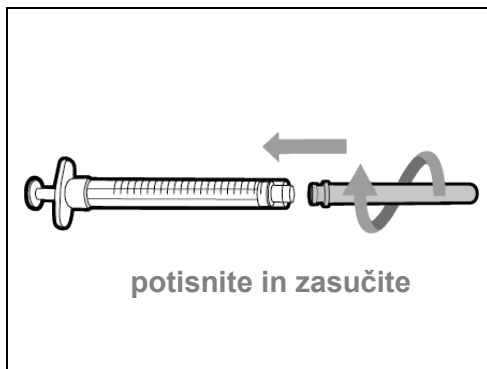


- Snemite pokrovček vial(e).
- Zavržite pokrovček vial(e) v vsebnik za ostre odpadke.

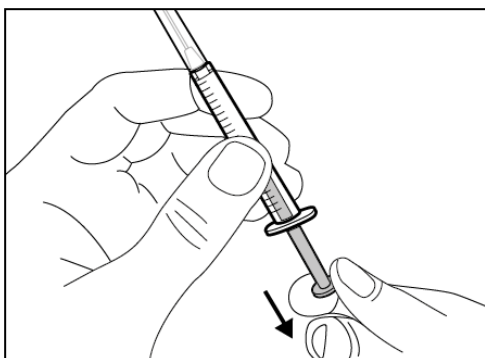


- Očistite zamašek vial(e) z alkoholnim lističem.

2. korak. Na brizgo namestite iglo za prenos s filtrom

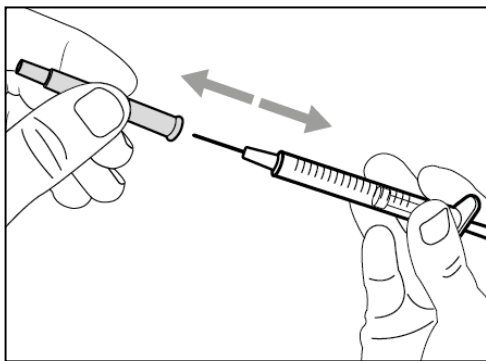


- **Potisnite iglo za prenos s filtrom na brizgo in jo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni povsem nameščena.**



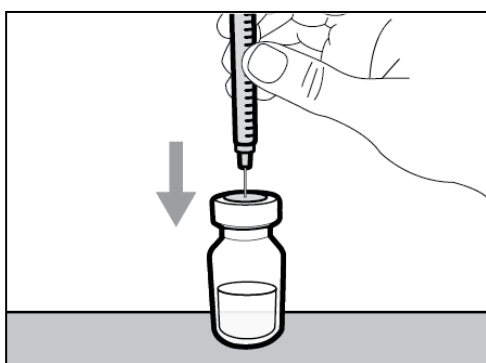
- Počasi izvlecite bat in potegnite v brizgo toliko zraka, kot ustreza količini vašega predpisanega odmerka.

3. korak. Snemite pokrovček z igle za prenos

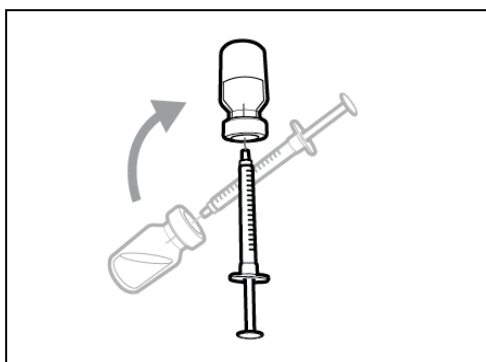


- Držite brizgo za njeno telo in z iglo za prenos obrnjeno navzgor.
- Previdno potegnite pokrovček igle za prenos naravnost z nje in proč od vašega telesa. **Pokrovčka igle ne vrzite proč, temveč ga položite na čisto, ravno površino.** Po prenosu zdravila ga boste potrebovali, da boste z njim pokrili iglo za prenos.
- Po odstranitvi pokrovčka igle se **ne dotikajte** konice igle in igle ne polagajte nikamor.

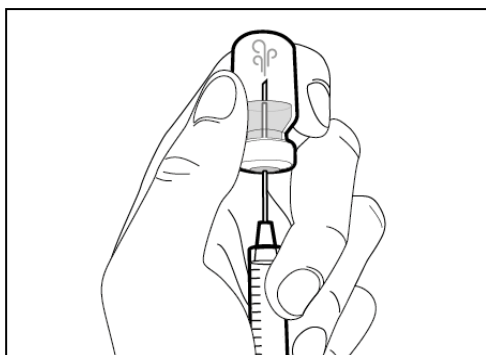
4. korak Injicirajte zrak v vialo



- Postavite vialo na ravno delovno površino in zabodite na brizgo nameščeno iglo za prenos naravnost navzdol skozi sredino zamaška viala.

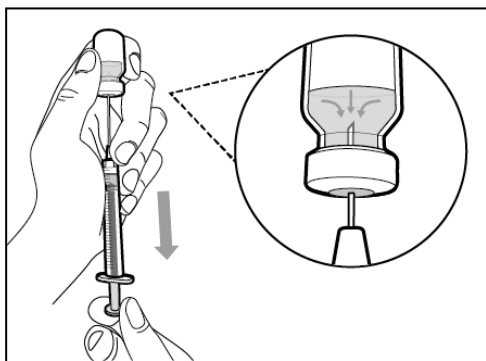


- Medtem ko je igla v viali, obrnite vialo na glavo.



- Medtem, ko igla gleda navzgor, potisnite bat in iztisnite zrak iz brizge **nad zdravilo.**
- S prstom še naprej tiščite bat brizge.
- **Ne injicirajte** zraka v zdravilo, ker to lahko povzroči nastanek zračnih mehurčkov ali pene v zdravilu.

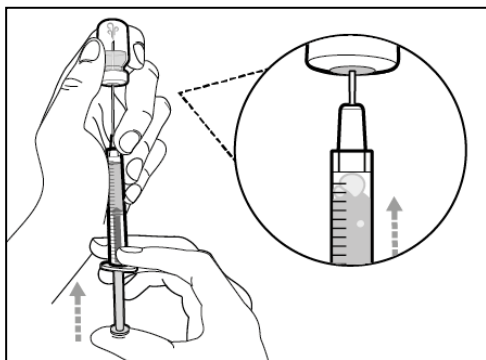
5. korak. Prenos zdravila v brizgo



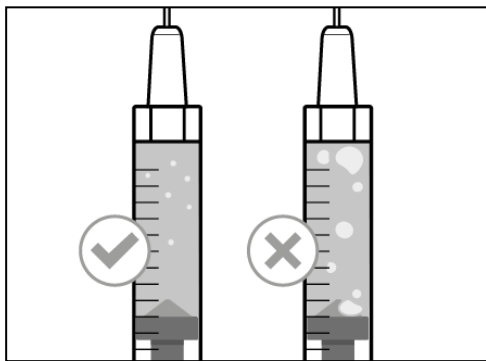
- Potegnite konico igle navzdol, tako da je **v zdravilu**.
- Iz navzgor obrnjene brizge počasi izvlecite bat, da **napolnite brizgo s količino zdravila**, ki je večja od potrebne za predpisani odmerek.
- **Bat trdno držite**, da se ne povrne v prvotni položaj.
- Pazite, da bata ne potegnete iz brizge.

Pomembno: Če je vaš predpisani odmerek večji od količine zdravila v viali, **izvlecite vse zdravilo** in potem nadaljujte pri poglavju "Združevanje vial".

6. korak. Odstranite mehurčke zraka



- Igla naj bo še naprej v viali; pogledjte, ali so v brizgi kakšni večji zračni mehurčki. Veliki zračni mehurčki lahko zmanjšajo odmerek, ki ga dobite.



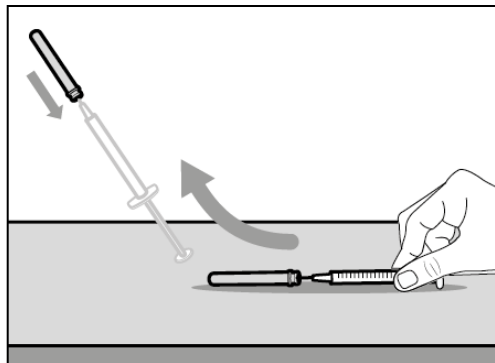
- **Odstranite večje zračne mehurčke** tako, da s prsti rahlo potrkate ob telo brizge, dokler se mehurčki ne dvignejo na njen vrh. Pomaknite konico igle **nad zdravilo** in počasi potisnite bat navzgor, da boste iz brizge iztisnili zračne mehurčke.
- Če je v brizgi zdaj toliko ali manj zdravila, kot ga potrebujete za predpisani odmerek, pomaknite konico igle, da bo **v zdravilu**. Nato počasi **potegnite** bat ven, dokler ni količina zdravila v brizgi **večja** od količine, potrebne za **predpisani odmerek**.
- Pazite, da bata ne potegnete iz brizge
- Ponavljajte zgornje korake, dokler ne odstranite večjih zračnih mehurčkov.

Opomba: Poskrbite, da bo v brizgi dovolj zdravila za vaš celotni odmerek, preden nadaljujete z naslednjim korakom. Če iz vial ne morete potegniti vsega zdravila, obrnite vialo pokonci, da boste dosegli preostalo količino.

! Igle za prenos **ne uporabljajte** za injiciranje zdravila, ker lahko to povzroči bolečino in krvavitev.

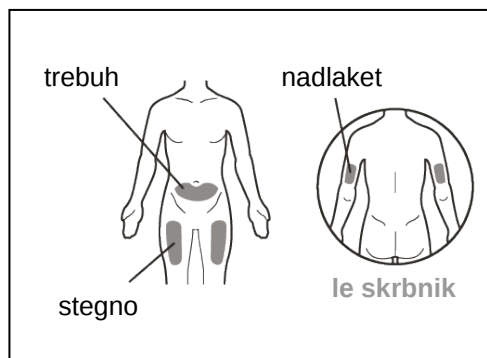
2. INJICIRANJE

7. korak. Namestite pokrovček nazaj na iglo za prenos



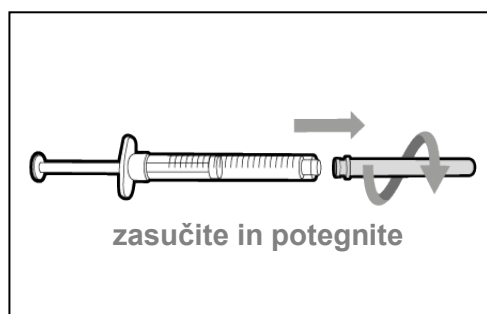
- Potegnite brizgo in iglo za prenos iz vial.
- **Z eno roko vstavite** iglo za prenos v pokrovček in **potisnite navzgor**, da boste iglo pokrili.
- Ko je igla za prenos pokrita, potisnite njen pokrovček proti brizgi, da ga boste povsem namestili; potisnite z **eno roko**, da boste preprečili naključno poškodbo z iglo.

8. korak. Očistite mesto injiciranja



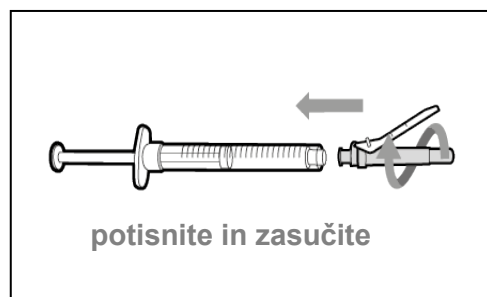
- Izberite in **očistite** mesto injiciranja z alkoholnim lističem.

9. korak. Snemite uporabljeno iglo za prenos z brizge



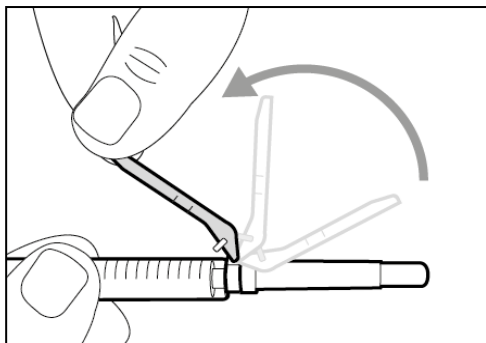
- Odstranite uporabljeno iglo za prenos z brizge tako, da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca in jo previdno potegnete.
- Uporabljeno iglo za prenos zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

10. korak. Namestite iglo za injiciranje na brizgo



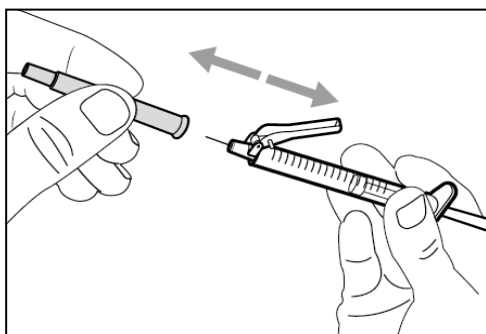
- Potisnite iglo za injiciranje na brizgo in jo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni povsem nameščena.

11. korak. Pomaknite varnostni ščitnik



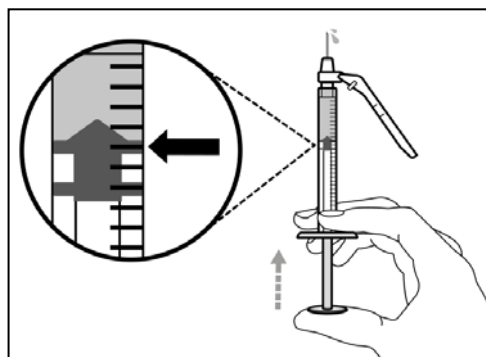
- Pomaknite varnostni ščitnik z igle **proti** telesu brizge.

12. korak. Snemite pokrovček z igle za injiciranje



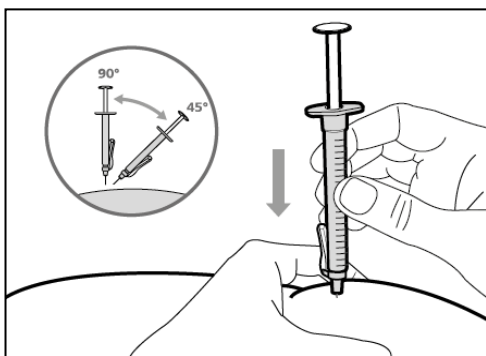
- **Previdno** potegnite pokrovček igle za injiciranje naravnost z brizge.
- Pokrovček zavržite v vsebnik za ostre odpadke.
- **Ne dotikajte se** konice igle in pazite, da se z njo česa ne dotaknete.
- Po odstranitvi pokrovčka igle za injiciranje je treba zdravilo v injekcijski brizgi injicirati v 5 minutah.

13. korak. Nastavite bat na predpisani odmerek



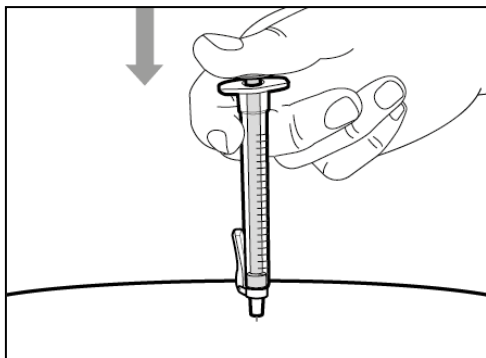
- Brizgo držite tako, da bo igla usmerjena navzgor, in bat počasi potisnite navzgor do predpisanega odmerka.
- **Preverite odmerek** in poskrbite, da je zgornji rob bata uravnan s tisto oznako na brizgi, ki označuje predpisani odmerek.

14. korak. Subkutano (podkožno) injiciranje



- Stisnite izbrano mesto injiciranja v gubo in s hitrim, odločnim gibom do konca zabodite iglo **pod kotom 45° do 90°**. **Ne držite in ne pritiskajte** bata, medtem ko zabadate iglo.
- Ohranite položaj brizge in izpustite gubo na mestu injiciranja.

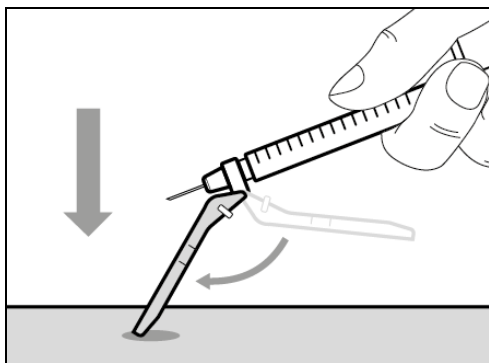
15. korak. Injicirajte zdravilo



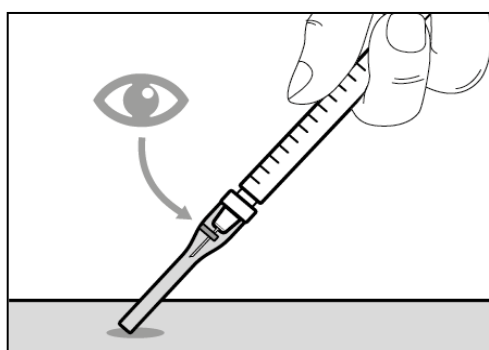
- Počasi injicirajte vse zdravilo, tako da bat previdno potisnete povsem do konca.
- Izvlecite iglo in brizgo iz mesta injiciranja pod istim kotom, pod katerim ste jo zabodli.

3. ODLAGANJE

16. korak. Pokrijte iglo z varnostnim ščitnikom

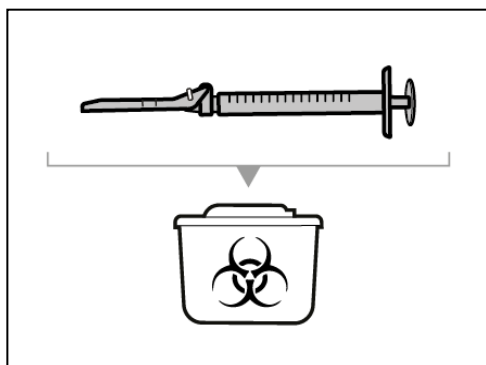


- Pomaknite varnostni ščitnik naprej za 90°, proč od telesa brizge.
- **Medtem ko držite brizgo z eno roko**, s čvrstim, hitrim gibom **pritisnite varnostni ščitnik navzdol** ob ravno površino, dokler ne zaslišite "klik".



- Če ne zaslišite klika, preverite, ali varnostni ščitnik povsem pokriva iglo.
- Prste ves čas držite za varnostnim ščitnikom in proč od igle.
- Igle za injiciranje **ne snemite**.

17. korak. Zavržite brizgo in iglo

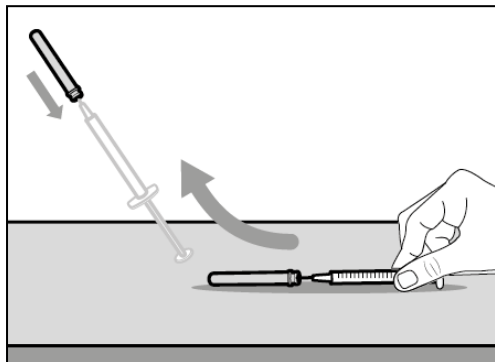


- Uporabljene igle in brizge takoj po uporabi zavržite v vsebnik za ostre odpadke. Za dodatne informacije glejte poglavje "Kako zavržiti zdravilo in material".
- **Ne poskušajte** uporabljene igle za injiciranje sneti z uporabljene brizge.
- **Ne pokrivajte** igle za injiciranje z njenim pokrovčkom.
- **Pomembno:** Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.
- Vse uporabljene pokrovčke, vial, igle in injekcijske brizge zavržite v vsebnik za ostre odpadke oziroma vsebnik, odporen proti prebadanju.

Združevanje vial

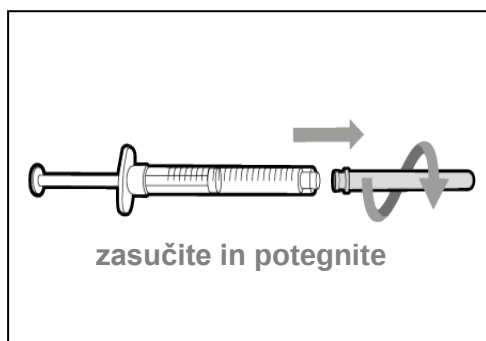
Če za svoj predpisani odmerek potrebujete več kot 1 vialo, sledite spodaj opisanim korakom, potem ko ste že potegnili zdravilo iz prve viala, kot je opisano v 5. koraku. Za vsako vialo morate uporabiti novo iglo za prenos.

Korak A. Namestite pokrovček nazaj na iglo za prenos



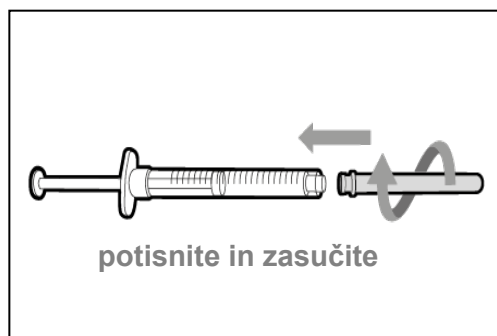
- Odstranite brizgo in iglo za prenos iz prve viala.
- **Z eno roko** vstavite iglo za prenos v pokrovček in **potisnite navzgor**, da boste iglo pokrili.
- Ko je igla pokrita, potisnite pokrovček igle za prenos proti brizgi, da ga boste povsem namestili; potisnite **z eno roko**, da boste preprečili naključno poškodbo z iglo.

Korak B. Snemite uporabljeno iglo za prenos z brizge



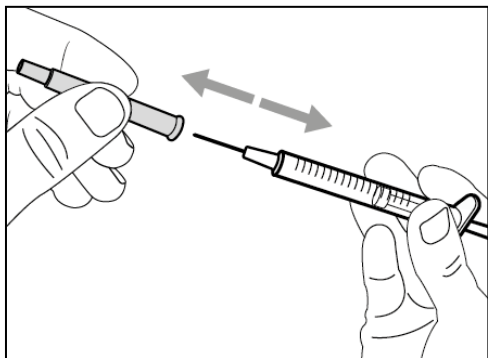
- Odstranite uporabljeno iglo za prenos z brizge tako, da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca in jo previdno potegnete.
- Uporabljeno iglo za prenos zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

Korak C. Na brizgo namestite novo iglo za prenos s filtrom



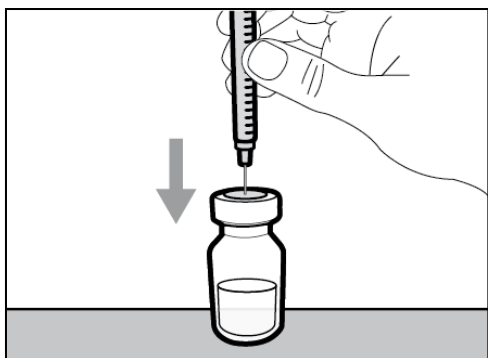
- Potisnite **ново** iglo za prenos na isto brizgo in iglo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni povsem nameščena.
- Počasi izvlecite bat, da boste v brizgo potegnili nekaj zraka.

Korak D. Snemite pokrovček z igle za prenos

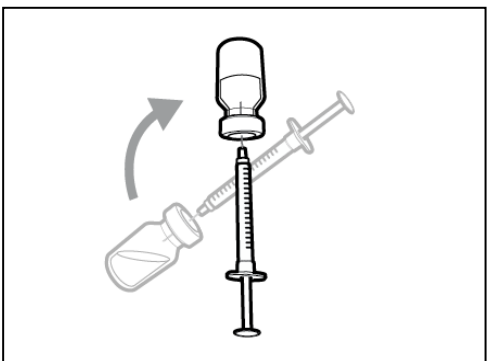


- Primite brizgo za njeno telo in jo držite tako, da pokrovček igle za prenos gleda navzgor.
- Previdno potegnite pokrovček igle za prenos naravnost z nje in proč od vašega telesa. **Pokrovčka igle ne vrzite proč.** Potem, ko boste izvlekli zdravilo, boste morali iglo za prenos znova pokriti s pokrovčkom.
- **Ne dotikajte** se konice igle.

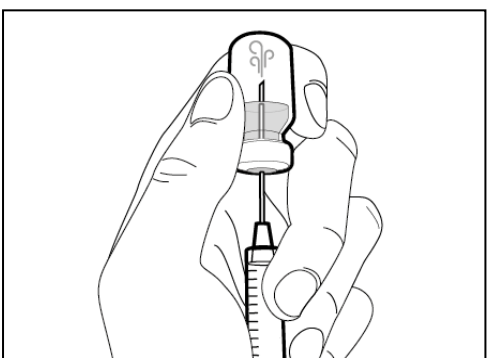
Korak E. Injicirajte zrak v vialo



- Ko imate novo vialo postavljeno na ravno delovno površino, vanjo zabodite na brizgi nameščeno novo iglo za prenos naravnost navzdol skozi **sredino** zamaška viale.

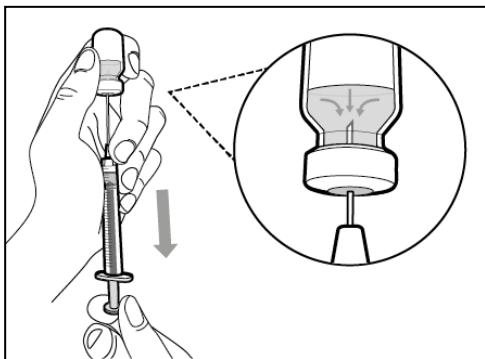


- Medtem ko je igla za prenos v viali, obrnite vialo na glavo.



- Medtem, ko igla gleda navzgor, potisnite zrak iz brizge **nad zdravilo.**
- S prstom še naprej tiščite bat brizge.
- **Ne injicirajte** zraka v zdravilo, ker to lahko povzroči nastanek zračnih mehurčkov ali pene v zdravilu.

Korak F. Prenos zdravila v brizgo



- Potegnite konico igle navzdol, tako da je **v zdravilu**.
- Iz navzgor obrnjene brizge počasi izvlecite bat, da **napolnite brizgo s količino zdravila**, ki je večja od potrebne za predpisani odmerek.
- **Bat trdno držite**, da se ne povrne v prvotni položaj.
- Pazite, da bata ne potegnete iz brizge.

Opomba: Poskrbite, da bo v brizgi dovolj zdravila za vaš celotni odmerek, preden nadaljujete z naslednjimi koraki. Če iz viala ne morete potegniti vsega zdravila, jo obrnite pokonci, da boste dosegli preostalo količino.

! Igle za prenos **ne uporabljajte** za injiciranje zdravila, ker vam lahko to škoduje, na primer povzroči bolečine in krvavitve.

Ponavljajte korake od A do F z vsako dodatno vialo, dokler nimate količine zdravila, ki je večja od predpisanega odmerka. Ko to dokončate, pustite iglo za prenos zabodeno v viali in se vrnite na 6. korak "Odstranite mehurčke zraka". Nadaljujte s preostalimi koraki.

Adapter za vialo s filtrom
Možnost uporabe
(za prenos zdravila iz vial v brizgo)



Navodila za uporabo
Hemlibra
Injekcija
Viala/viale z enkratnim odmerkom

Pred injiciranjem zdravila Hemlibra morate prebrati ta navodila za uporabo, jih razumeti in upoštevati. Zdravstveni delavec vam mora pokazati, kako zdravilo Hemlibra pravilno pripravite, odmerite in injicirate, preden boste to zdravilo prvič uporabili. Če imate kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Pomembne informacije:

Teh navodil ne uporabljajte, če za jemanje zdravila Hemlibra iz vial uporabljate iglo za prenos. Ta navodila se nanašajo le na uporabo adapterja za vialo.

- **Ne injicirajte zdravila** sebi ali komu drugemu, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako to naredite.
- Preverite, da je na škatli in nalepki vial ime Hemlibra.
- Preden vialo odprete, preberite nalepko vial in se tako prepričajte, da imate ustrezno jakost zdravila za pripravo odmerka, ki vam je bil predpisan. Za ustrezen odmerek boste morda morali uporabiti več kot 1 vialo.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na škatli in nalepki vial. Če je rok uporabnosti že potekel, **zdravila ne uporabite**.
- **Vialo uporabite le enkrat.** Potem, ko ste odmerek injicirali, morebitni neporabljeni preostanek zdravila Hemlibra v viali zavržite. Neporabljenega zdravila v viali ne shranjujte za poznejšo uporabo.
- **Uporabljajte samo brizge, adapterje za vial in igle za injiciranje, ki vam jih predpiše zdravstveni delavec.**
- **Brizge, adapterje za vial in igle za injiciranje uporabite le enkrat.** Vse uporabljene pokrovčke, vial, adapterje za vial, injekcijske brizge in igle zavržite.
- Če imate predpisan odmerek več kot 2 ml, boste potrebovali več kot eno subkutano injekcijo zdravila Hemlibra; za navodila za injiciranje se obrnite na zdravstvenega delavca.
- Zdravilo Hemlibra morate injicirati le podkožno.

Shranjevanje vial zdravila Hemlibra:

- Viala shranjujte v hladilniku (od 2 do 8° C). **Ne zamrzujte.**
- Viala shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Potem, ko vialo vzamete iz hladilnika, je lahko neodprta viala shranjena na sobni temperaturi (do 30 °C) do 7 dni. Po shranjevanju na sobni temperaturi lahko neodprte viala daste nazaj v hladilnik. Skupni čas, ko zdravilo ni shranjeno na hladnem in je na sobni temperaturi, ne sme preseči 7 dni.
- Viala, ki so bile shranjene na sobni temperaturi več kot 7 dni, ali na temperaturi nad 30 °C, zavrzite.
- Viala shranjujte nedosegljive otrokom!
- Vialo vzemite iz hladilnika 15 minut pred uporabo in pustite, da doseže sobno temperaturo (do 30 °C), preden pripravite injekcijo.
- **Viala ne stresajte.**

Shranjevanje adapterjev za viala, igel in brizg:

- Poskrbite, da ostanejo adapter za vialo, igla za injiciranje in injekcijska brizga suhi.
- Adapterje za viala, igle za injiciranje in injekcijske brizge shranjujte nedosegljive otrokom!

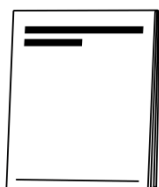
Pregled zdravila in materiala:

- Za pripravo injekcije in injiciranje zdravila zberite ves spodaj naštet material.
- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti na škatli, na nalepki viala in na spodaj naštetem materialu. Če je rok uporabnosti že potekel, omenjenega **ne uporabite**.
- **Viala ne uporabite:**
 - če je zdravilo motno, megličasto ali obarvano.
 - če zdravilo vsebuje delce.
 - če manjka pokrovček, ki pokriva zamašek.
- Preglejte material in se prepričajte, da ni poškodovan. **Ne uporabite ga**, če je videti poškodovan ali če je kam padel.
- Položite ves material na čisto in dobro osvetljeno, ravno delovno površino.

V škatli je vključeno:

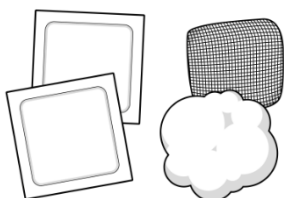


- **Viala z zdravilom**



- **Navodilo za uporabo zdravila Hemlibra**

V škatli niso vključeni:



- **Alkoholni lističi**

Opomba: Če morate za predpisani odmerek uporabiti več kot 1 vialo, morate za vsako vialo uporabiti nov alkoholni listič.

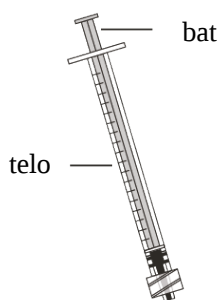
- **Gaza**
- **Kosem vate**



- **Adapter za vialo s filtrom** (za pritrditev na vrh viale)

Opomba: Uporablja se za jemanje zdravila iz viale v injekcijsko brizgo. Če za injiciranje predpisanega odmerka potrebujete več kot 1 vialo, morate za vsako vialo uporabiti nov adapter za vialo.

! Igle za injiciranje ne vstavljajte v adapter za vialo.

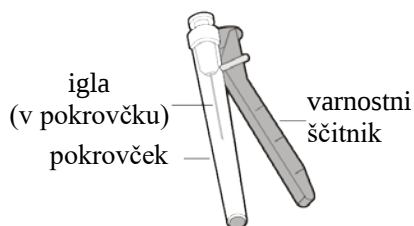


- **Brizga z majhnim volumnom mrtvega prostora**

Pomembno:

- Za injiciranje količine do 1 ml uporabite **1-ml brizgo z majhnim volumnom mrtvega prostora**.
- Za injiciranje količine od 1 ml dalje uporabite **2-ml ali 3-ml brizge z majhnim volumnom mrtvega prostora**.

Opomba: Za odmerke do 1 ml **ne uporabljajte** 2-ml ali 3-ml brizg z majhnim volumnom mrtvega prostora.

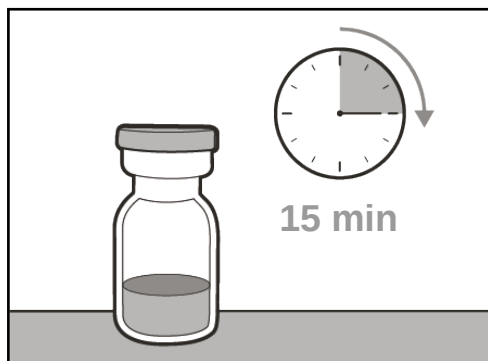


- Iгла za injiciranje z varnostnim ščitnikom (uporablja se za injiciranje zdravila)
- Igle za injiciranje **ne** vstavljajte v adapter za vialo ali za jemanje zdravila iz viale.



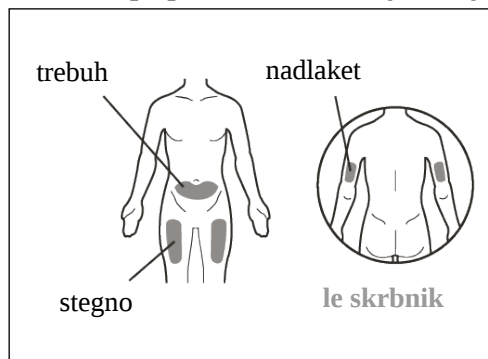
- Vsebnik za ostre odpadke

Pripravite se:



- Vialo/viale približno 15 minut pred uporabo pustite na čisti, ravni površini, zaščiteno/zaščitene pred neposredno sončno svetlobo, da doseže/jo sobno temperaturo.
- Vial ne poskušajte segrevati kako drugače.
- **Roke si dobro umijte** z milom in vodo.

Izbira in priprava mesta za injiciranje:



- Očistite izbrani predel za injiciranje z alkoholnim lističem.
- Pustite približno 10 sekund, da se koža posuši.
- Očiščenega predela se pred injiciranjem ne dotikajte, ne sušite ga z ventilatorjem in ne pihajte vanj.

Injicirate lahko v:

- stegno (sprednji in srednji del),
- trebuh – razen v predel 5 cm okrog popka,
- v zunanji del nadlakti (le če vam injekcijo da skrbnik).
- Za vsako injiciranje zdravila uporabite drugo mesto, ki naj bo vsaj 2,5 cm proč od predela, kamor ste dali prejšnjo injekcijo.
- Ne injicirajte v predele, ki jih lahko draži pas oblačil.
- Ne injicirajte v znamenja, brazgotine, podplute predele ali predele, kjer je koža občutljiva, pordela, trda ali razpokana.

Priprava brizge za injiciranje:

- Ko je brizga napolnjena z zdravilom, je treba injekcijo dati takoj.
- Po odstranitvi pokrovčka igle za injiciranje je treba zdravilo v injekcijski brizgi injicirati pod kožo v 5 minutah.
- Izpostavljenih igel se po odstranitvi pokrovčka ne dotikajte in jih nikamor ne polagajte.
- Injekcijske brizge ne uporabite, če se igla dotakne česar koli.

Pomembne informacije po injiciranju zdravila:

- Če na mestu injiciranja opazite kapljice krvi, lahko na mesto injiciranja za vsaj **10 sekund pritisnete s sterilnim kosom vate ali sterilno gazo, dokler se krvavitev ne ustavi.**
- Če se pojavi podplutba (majhna krvavitev pod kožo), lahko na mesto rahlo pritisnete leden vložek. Če se krvavitev ne ustavi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.
- Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Kako zavreči zdravilo in material:

Pomembno: Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.

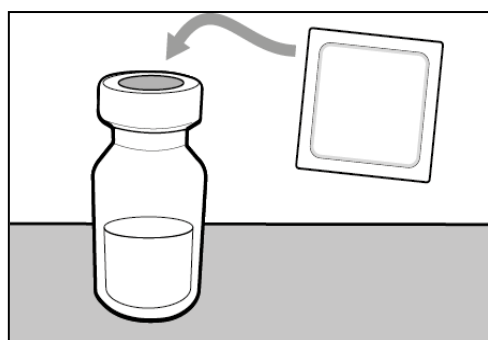
- Vse uporabljene pokrovčke, vial, adapterje za vial, igle in injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre odpadke oziroma vsebnik, odporen proti prebadanju.
- Uporabljene adapterje za vial, igle in injekcijske brizge takoj po uporabi zavrzite v vsebnik za ostre odpadke. Pokrovčkov, vial, igel in injekcijskih brizg ne odvrzite med gospodinjske odpadke.
- Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite kakšen vsebnik za gospodinjsko uporabo, ki pa mora:
 - biti izdelan iz odporne plastike.
 - imeti povsem prilegajoč se, proti prebadanju odporen pokrov, s katerim ga je mogoče zapreti brez možnosti, da bi ostri odpadki prišli iz njega.
 - biti pokončen in stabilen med uporabo.
 - biti takšen, da ne pušča.
 - biti ustrezno označen z opozorilom, da vsebuje nevarne odpadke.
- Ko je vsebnik za ostre odpadke skoraj poln, ga zavrzite v skladu z lokalnimi smernicami za odstranjevanje takšnih odpadkov.
- Ne zavrzite odrabljenega vsebnika za ostre odpadke med gospodinjske odpadke, razen če vaše lokalne smernice to dovoljujejo. Uporabljenega vsebnika za ostre odpadke ne uporabite ponovno.

1. PRIPRAVA

1. korak. Odstranite pokrovček vial(e) in očistite njen vrhnji del

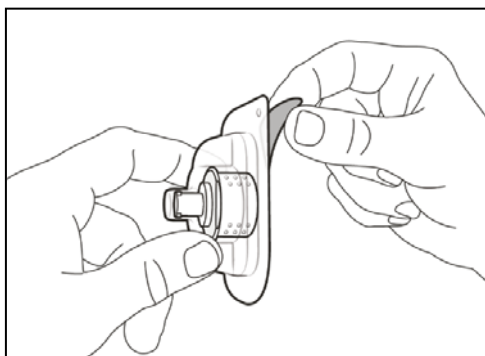


- Snemite pokrovček vial(e).
- Zavrzite pokrovček vial(e) v vsebnik za ostre odpadke.

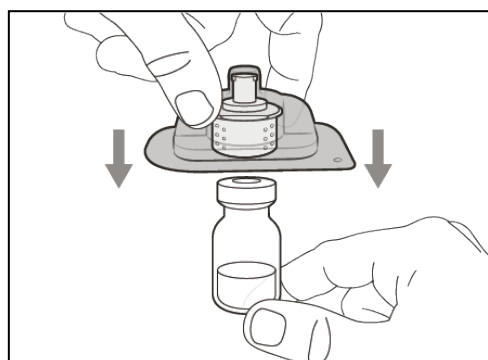


- Očistite zamašek vial(e) z alkoholnim lističem.

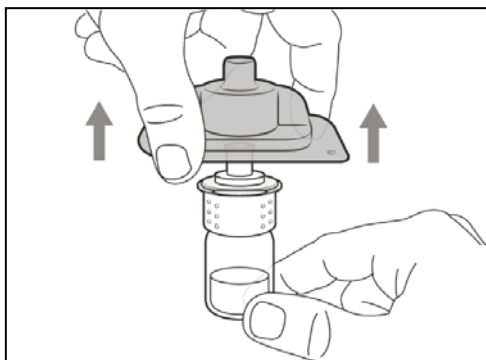
2. korak. Adapter za vialo namestite na vialo



- Da odprete pretisni omot, odstranite njegov hrbtni del.
- Adapterja za vialo **ne jemljite** iz prozornega plastičnega pretisnega omota.

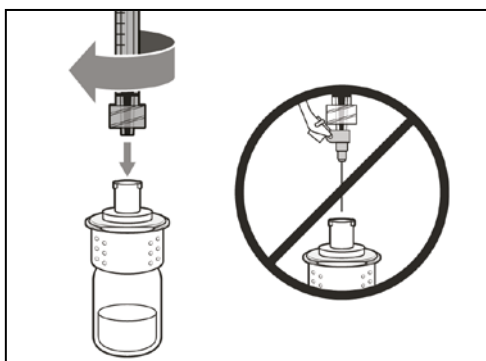


- Trdno pritisnite plastični pretisni omot z adapterjem za vialo na vialo, dokler ne zaslišite "**klik**".



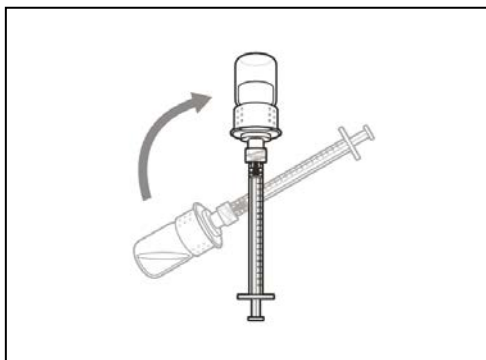
- Odstranite plastični pretisni omot in ga zavržite.
- Pazite, da se ne dotaknete izpostavljenega konca adapterja za vialo.

3. korak. Na adapter za vialo namestite brizgo

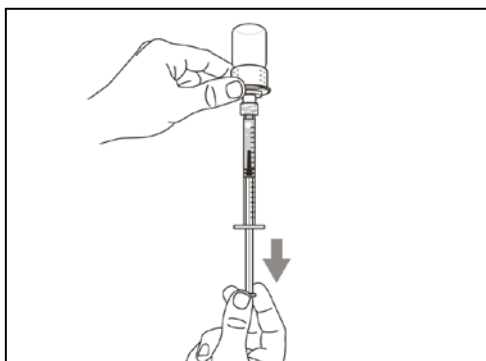


- Odstranite pokrovček brizge (če je potrebno).
- Potisnite brizgo na adapter za vialo in jo **zasučite v smeri urnega kazalca**, dokler ni povsem nameščena.
- Igle za injiciranje **ne** vstavljajte v adapter za vialo.

4. korak. V injekcijsko brizgo prenesite zdravilo



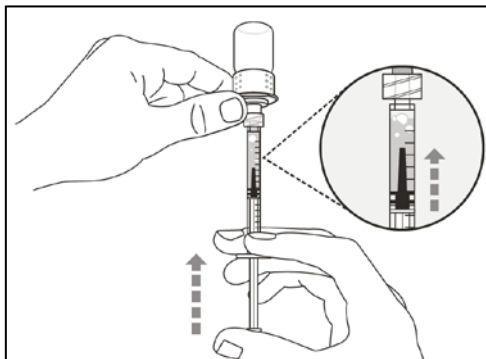
- Brizgo pustite nameščeno na adapter za vialo in vialo obrnite navzdol.



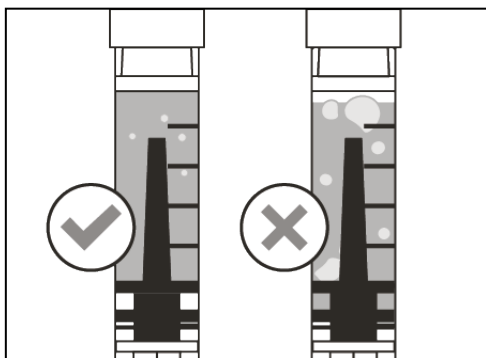
- Z navzgor usmerjeno brizgo počasi izvlecite bat, da boste **injekcijsko brizgo napolnili** s količino **zdravila**, večjo od potrebne za predpisani odmerek.
- **Močno primite bat**, da zagotovite, da ga ne povleče nazaj noter.
- Pri tem pazite, da bata ne izvlečete iz injekcijske brizge.

Pomembno: Če je vaš predpisani odmerek večji od količine zdravila Hemlibra v viali, **izvlecite vse zdravilo** in potem nadaljujte pri poglavju "Združevanje vial".

5. korak. Odstranite zračne mehurčke



- Brizgo pustite nameščeno na viali in **preverite, ali so v njej prisotni večji zračni mehurčki**. Veliki zračni mehurčki lahko zmanjšajo količino injiciranega odmerka.

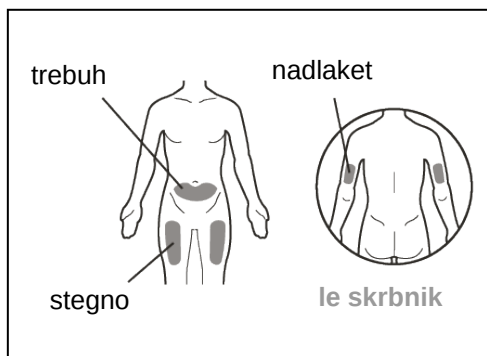


- **Odstranite večje zračne mehurčke** tako, da s prsti **rahlo potrkate** ob telo brizge, dokler se mehurčki ne dvignejo na njen vrh. **Počasi potisnite bat navzgor**, da boste iz brizge iztisnili velike zračne mehurčke.
- Če je v brizgi zdaj toliko ali manj zdravila, kot ga potrebujete za predpisani odmerek, počasi izvlecite bat, dokler ni količina zdravila v brizgi **večja** od količine, potrebne za **predpisani odmerek**.
- Pazite, da bata ne potegnete iz brizge.
- Ponavljajte zgornje korake, dokler ne odstranite večjih zračnih mehurčkov.

Opomba: Poskrbite, da bo v brizgi dovolj zdravila za vaš celotni odmerek, preden nadaljujete z naslednjim korakom.

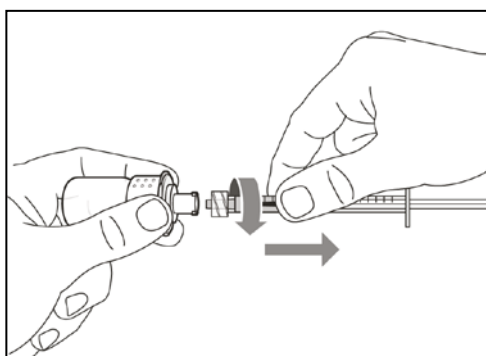
2. INJICIRANJE

6. korak. Očistite mesto injiciranja



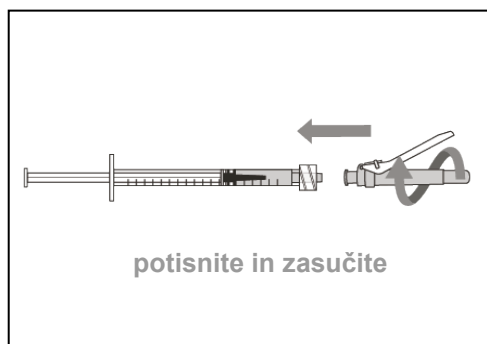
- Izberite in **očistite** mesto injiciranja z alkoholnim lističem.

7. korak. Brizgo snemite z adapterja za vialo



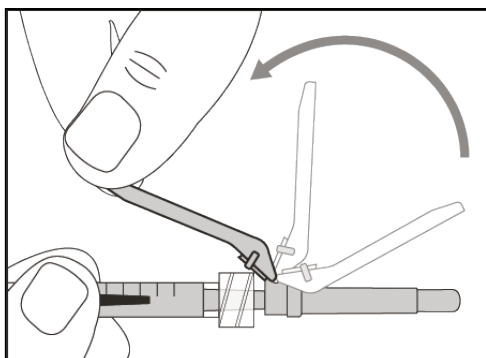
- Odstranite brizgo z adapterja za vialo tako, da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca in jo previdno potegnete.
- Uporabljeno vialo/adapter za vialo zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

8. korak. Pritrdite iglo za injiciranje na brizgo



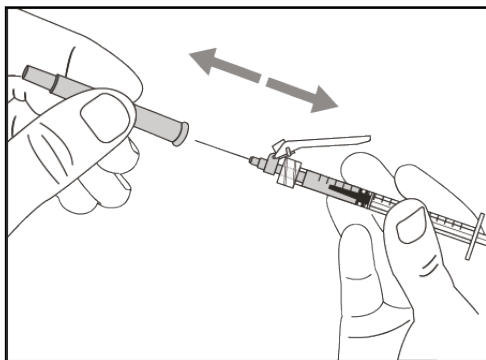
- Potisnite iglo za injiciranje na brizgo in jo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni povsem nameščena.
- Igle za injiciranje **ne** vstavljajte v adapter za vialo in je ne uporabljajte za jemanje zdravila iz vial.

9. korak. Pomaknite varnostni ščitnik



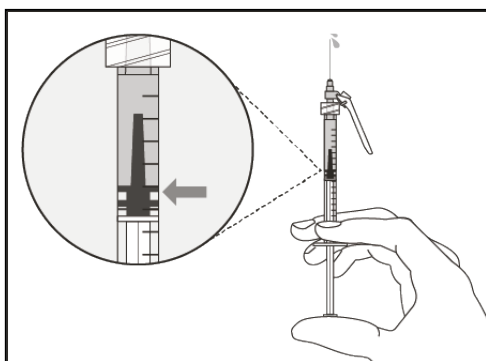
- Pomaknite varnostni ščitnik z igle **proti** telesu brizge.

10. korak. Snemite pokrovček z igle za injiciranje



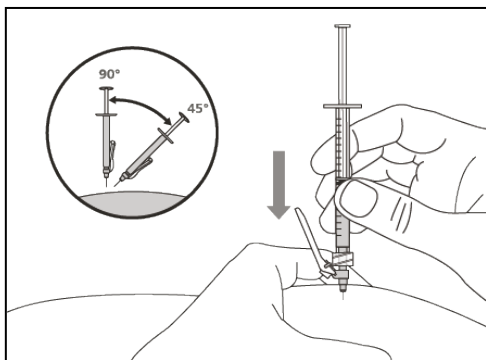
- **Previdno** potegnite pokrovček igle za injiciranje **proč** od brizge.
- Pokrovček zavržite v vsebnik za ostre odpadke.
- **Ne dotikajte se** konice igle in pazite, da se z njo česa ne dotaknete.
- Po odstranitvi pokrovčka igle za injiciranje je treba zdravilo v injekcijski brizgi injicirati v 5 minutah.

11. korak. Nastavite bat na predpisani odmerek



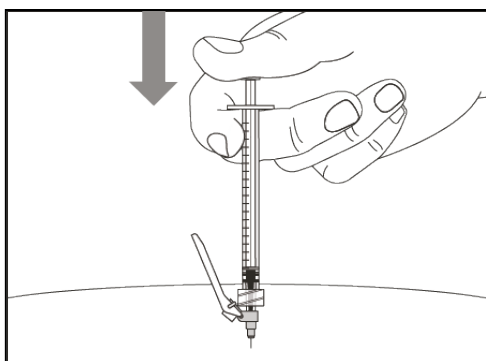
- Brizgo držite tako, da bo igla usmerjena navzgor, in bat počasi potisnite navzgor do predpisanega odmerka.
- **Preverite odmerek** in poskrbite, da je zgornji rob bata uravnan s tisto oznako na brizgi, ki označuje predpisani odmerek.

12. korak. Subkutano (podkožno) injiciranje



- Stisnite izbrano mesto injiciranja v gubo in s hitrim, odločnim gibom do konca zabodite iglo **pod kotom 45° do 90°**. **Ne** držite in ne pritiskajte bata, medtem ko zabadate iglo.
- Ohranite položaj brizge in izpustite gubo na mestu injiciranja.

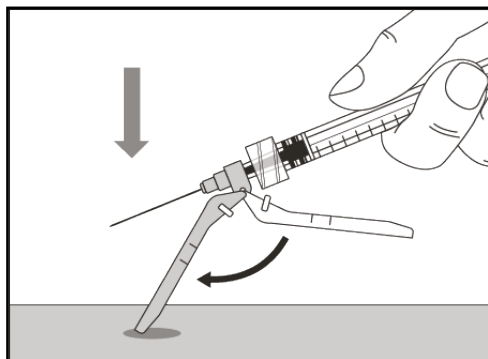
13. korak. Injicirajte zdravilo



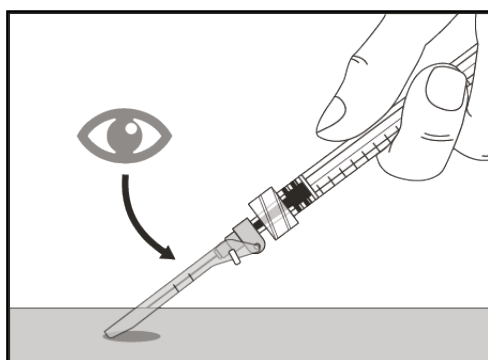
- Počasi injicirajte vse zdravilo, tako da bat previdno potisnete povsem do konca.
- Izvlecite iglo in brizgo iz mesta injiciranja pod istim kotom, pod katerim ste jo zabodli.

3. ODLAGANJE

14. korak. Pokrijte iglo z varnostnim ščitnikom

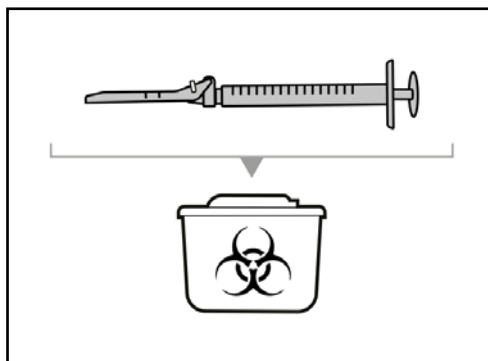


- Pomaknite varnostni ščitnik naprej za 90°, proč od telesa brizge.
- Medtem ko držite brizgo z eno roko, s čvrstim, hitrim gibom **pritisnite varnostni ščitnik navzdol** ob ravno površino, dokler ne zaslišite "klik".



- Če ne zaslišite klika, preverite, ali varnostni ščitnik povsem pokriva iglo.
- Prste ves čas držite za varnostnim ščitnikom in proč od igle.
- Igle za injiciranje **ne snemite**.

15. korak. Zavržite brizgo in iglo

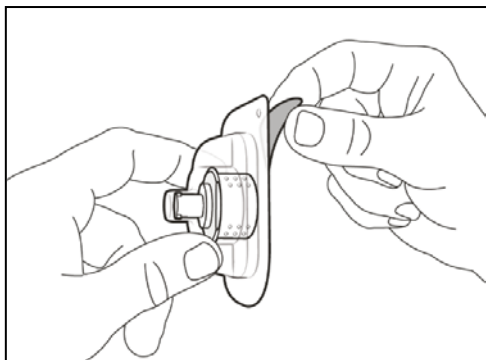


- Uporabljene igle in brizge takoj po uporabi zavržite v vsebnik za ostre odpadke. Za dodatne informacije glejte poglavje "Kako zavržiti zdravilo in material".
- **Ne poskušajte** uporabljene igle za injiciranje sneti z uporabljene brizge.
- **Ne pokrivajte** igle za injiciranje z njenim pokrovčkom.
- **Pomembno:** Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.
- Vse uporabljene pokrovčke, vialo, adapterje za vialo, igle in injekcijske brizge zavržite v vsebnik za ostre odpadke oziroma vsebnik, odporen proti prebadanju.

Združevanje vial

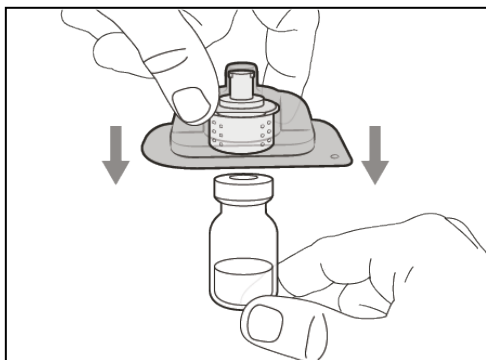
Če za svoj predpisani odmerek potrebujete več kot 1 vialo, sledite spodaj opisanim korakom, potem ko ste že potegnili zdravilo iz prve vialo, kot je opisano v 4. koraku. Za vsako vialo morate uporabiti nov adapter za vialo.

Korak A. Na novo vialo namestite nov adapter za vialo

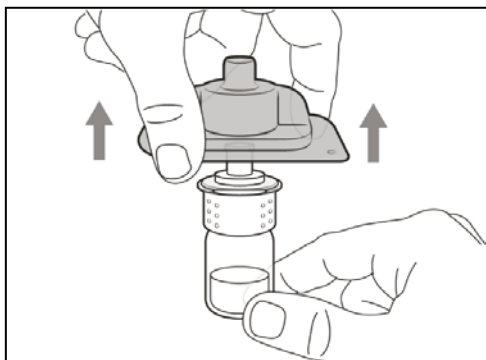


- Pretisni omot odprite tako, da odstranite njegov hrbtni del.

⚠ Adapterja za vialo ne jemljite iz prozornega plastičnega pretisnega omota.

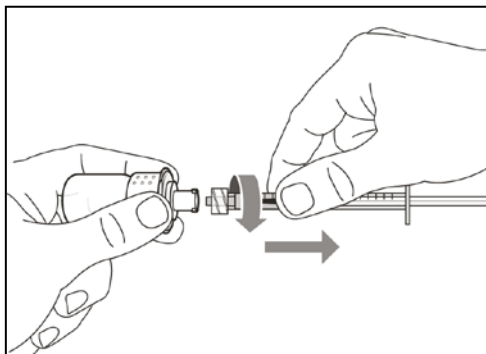


- Trdno pritisnite plastični pretisni omot z adapterjem za vialo na novo vialo, dokler ne zaslišite "**klik**".



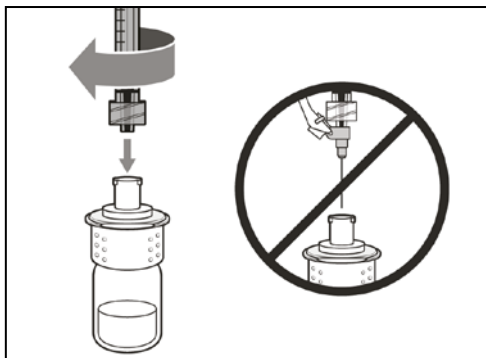
- Odstranite plastični pretisni omot in ga zavržite.
- Pazite, da se ne dotaknete izpostavljenega konca adapterja za vialo.

Korak B. Odstranite brizgo z uporabljenega adapterja za vialo



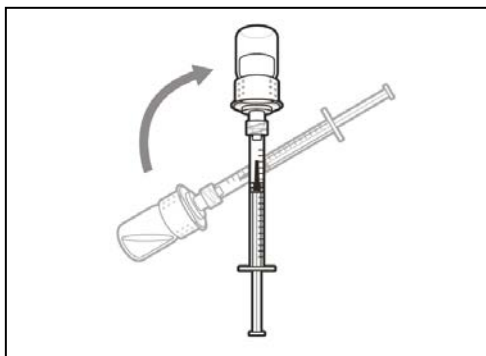
- Odstranite brizgo z uporabljenega adapterja za vialo tako, da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca in jo previdno potegnete.
- Uporabljeno vialo/adapter za vialo zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

Korak C. Na brizgo namestite nov adapter za vialo

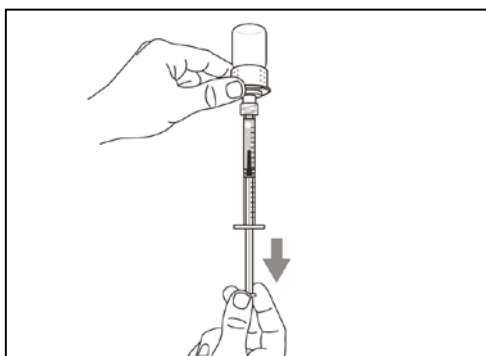


- Na nov adapter za vialo **potisnite isto brizgo** in jo **zasučite v smeri urnega kazalca**, dokler ni povsem nameščena.

Korak D. V injekcijsko brizgo prenesite zdravilo



- Brizgo pustite nameščeno na adapter za vialo in vialo obrnite navzdol.



- Z navzgor usmerjeno brizgo počasi izvlecite bat, da boste **injekcijsko brizgo napolnili** s količino **zdravila**, večjo od potrebne za predpisani odmerek.
- **Močno primite bat**, da zagotovite, da ga ne povleče nazaj noter.
- Pri tem pazite, da bata ne izvlečete iz injekcijske brizge.

Opomba: Poskrbite, da bo v brizgi dovolj zdravila za vaš celotni odmerek, preden nadaljujete z naslednjim korakom.

Ponavljajte korake od A do D z vsako dodatno vialo, dokler nimate količine zdravila, ki je večja od predpisanega odmerka. Ko to dokončate, pustite adapter za vialo na viali in se vrnite na 5. Korak "Odstranite zračne mehurčke". Nadaljujte s preostalimi koraki.