

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung
Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält 30 mg Emicizumab*

Jede Durchstechflasche mit 0,4 ml enthält 12 mg Emicizumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 30 mg Emicizumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält 150 mg Emicizumab*

Jede Durchstechflasche mit 0,4 ml enthält 60 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

Jede Durchstechflasche mit 0,7 ml enthält 105 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 150 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 300 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

* Emicizumab ist ein humanisierter, monoklonaler, modifizierter Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Farblose bis hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):

- mit Faktor-VIII-Hemmkörpern
- ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit:
 - schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
 - mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp.

Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten (einschließlich Routine-Prophylaxe), wie z. B. mit aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) und mit rekombinantem aktiviertem humanem Faktor VII (rFVIIa), sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Faktor-VIII-Prophylaxe (FVIII-Prophylaxe) kann über die ersten 7 Tage der Behandlung mit Hemlibra fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Woche 5 von entweder 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen. Alle Dosen werden als subkutane Injektion appliziert.

Das Dosierungsschema für die Initialdosis bleibt gleich, unabhängig vom Schema der Erhaltungsdosis.

Das Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis ist so zu wählen, dass es den Präferenzen des Arztes und des Patienten bzw. der Betreuungsperson entspricht und die Therapieadhärenz unterstützt.

Die Dosis des Patienten (in mg) und das Volumen (in ml) sollte wie folgt berechnet werden:

- Initialdosis (3 mg/kg) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen:
 $\text{Körpergewicht des Patienten (kg)} \times \text{Dosis (3 mg/kg)} = \text{Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die angewendet werden soll}$
- Gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Woche 5 von entweder 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen auf der Grundlage von:
 $\text{Körpergewicht des Patienten (kg)} \times \text{Dosis (1,5; 3 oder 6 mg/kg)} = \text{Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die angewendet werden soll}$

Das Gesamtvolumen von Hemlibra zur subkutanen Injektion wird wie folgt berechnet:
 $\text{Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die subkutan injiziert werden soll} \div \text{Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml)} = \text{Gesamtvolumen Hemlibra, welches injiziert werden soll (ml)}$

Unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) dürfen in derselben Spritze nicht kombiniert werden, wenn das Gesamtvolumen für die Anwendung vorbereitet wird.

Ein Volumen von mehr als 2 ml pro Injektion darf nicht angewendet werden.

Beispiele:

Körpergewicht des Patienten von 16 kg bei einem Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 48 mg durch 150 mg/ml dividiert: $48 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.

- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 24 mg durch 30 mg/ml dividiert: $24 \text{ mg Emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ Hemlibra in einer Konzentration von 30 mg/ml, das einmal wöchentlich injiziert werden muss.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Körpergewicht des Patienten von 40 kg bei einem Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis von 3 mg/kg alle zwei Wochen:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 120 mg durch 150 mg/ml dividiert: $120 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 120 mg durch 150 mg/ml dividiert: $120 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml, das alle zwei Wochen injiziert werden muss.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Körpergewicht des Patienten von 60 kg bei einem Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis von 6 mg/kg alle vier Wochen:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 180 mg durch 150 mg/ml dividiert: $180 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 360 mg durch 150 mg/ml dividiert: $360 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml, das alle vier Wochen injiziert werden muss.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Behandlungsdauer

Hemlibra wird als Langzeit-Prophylaxe angewendet.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Dosisanpassungen von Hemlibra werden nicht empfohlen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn ein Patient eine geplante subkutane Injektion mit Hemlibra versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis so bald wie möglich, bis einen Tag vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis nachzuholen. Die nächste Dosis soll der Patient am regulär geplanten Wochentag applizieren. Der Patient darf nicht zwei Dosen am selben Tag anwenden, um eine versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Für Kinder unter 1 Jahr liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Für Patienten über 77 Jahre liegen keine Daten vor.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nieren- oder Leberfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Für die Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit mäßiger Nieren- oder Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Emicizumab wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Perioperativer Zeitraum

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab im perioperativen Zeitraum wurden formal nicht geprüft. In klinischen Studien hatten Patienten chirurgische Eingriffe ohne Absetzen der Emicizumab-Prophylaxe.

Sollten bei chirurgischen Eingriffen Bypassing-Präparate (z. B. aPCC und rFVIIa) benötigt werden, beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlungen zur Anwendung von Bypassing-Präparaten in Abschnitt 4.4. Falls FVIII im perioperativen Zeitraum erforderlich ist, siehe bitte Abschnitt 4.5.

Zur Beobachtung der zugrundeliegenden hämostatischen Aktivität eines Patienten, siehe bitte Abschnitt 4.4 zu Labortests, die nicht durch Emicizumab beeinflusst werden.

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab bei Patienten unter laufender Immuntoleranzinduktion ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Hemlibra ist nur zur subkutanen Anwendung geeignet und muss unter angemessenen aseptischen Bedingungen appliziert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Injektion sollte nur in die empfohlenen Injektionsbereiche erfolgen: Bauch, äußere Oberarme und Oberschenkel (siehe Abschnitt 5.2).

Die subkutane Injektion von Hemlibra in den äußeren Oberarm sollte von einer Betreuungsperson oder dem medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden.

Ein Wechsel der Injektionsstelle kann Reaktionen an der Injektionsstelle verhindern oder verringern (siehe Abschnitt 4.8). Die subkutane Injektion von Hemlibra sollte nicht an Stellen erfolgen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist oder wo sich Leberflecke oder Narben befinden.

Während der Therapie mit Hemlibra sollten andere subkutan zu verabreichende Arzneimittel, falls möglich, an anderen Körperstellen injiziert werden.

Anwendung durch den Patienten und/oder die Betreuungsperson

Hemlibra ist für die Anwendung unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal vorgesehen. Nach angemessener Unterweisung in die subkutane Injektionstechnik kann ein Patient Hemlibra auch selbst injizieren oder eine Betreuungsperson des Patienten kann die Injektion durchführen, wenn der Arzt dies für angemessen hält.

Arzt und Betreuungsperson sollten gemeinsam entscheiden, ob ein Kind in der Lage ist, Hemlibra selbst zu injizieren. Allerdings wird bei Kindern unter 7 Jahren eine Selbstinjektion nicht empfohlen.

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung von Hemlibra, siehe Abschnitt 6.6 und Gebrauchsinformation.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Mit Hemlibra und aPCC assoziierte thrombotische Mikroangiopathie

In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra wurden Fälle thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden eines aPCC über 24 Stunden oder länger gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung der TMA-Ereignisse bestand aus unterstützenden Maßnahmen mit oder ohne Plasmapherese und Hämodialyse. Innerhalb einer Woche nach Absetzen von aPCC und Unterbrechen der Therapie mit Hemlibra ergaben sich Anzeichen auf eine Besserung. Diese rasche klinische Besserung unterscheidet sich vom üblichen klinischen Verlauf des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms und der klassischen TMA wie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (siehe Abschnitt 4.8). Ein Patient nahm die Behandlung mit Hemlibra nach dem Abklingen der TMA wieder auf und konnte weiterhin sicher behandelt werden.

Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC erhalten, sollten sie auf die Entwicklung einer TMA hin überwacht werden. Bei klinischen Symptomen und/oder Laborergebnissen, die auf eine TMA hindeuten, muss der Arzt die aPCC-Gabe sofort abbrechen, die Therapie mit Hemlibra unterbrechen und die klinisch notwendigen Maßnahmen ergreifen. Ärzte und Patienten/Betreuungspersonen sollten nach vollständigem Abklingen einer TMA von Fall zu Fall den Nutzen und die Risiken einer Fortsetzung der Prophylaxe mit Hemlibra abwägen. Wenn ein Patient unter Prophylaxe mit Hemlibra ein Bypassing-Präparat benötigt, sollten die untenstehenden Dosierungsempfehlungen für Bypassing-Präparate beachtet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit hohem Risiko für eine TMA behandelt werden (d. h. Patienten, die eine TMA in der Anamnese oder in der Familienanamnese haben) oder Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen Risikofaktoren für die Entwicklung einer TMA sind (z. B. Ciclosporin, Chinin, Tacrolimus).

Mit Hemlibra und aPCC assoziierte Thromboembolie

In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra wurden schwerwiegende thrombotische Ereignisse beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder länger gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8). In keinem Fall war eine Antikoagulation erforderlich. Nach Absetzen von aPCC und Unterbrechen der Therapie mit Hemlibra zeigte sich innerhalb eines Monats eine Verbesserung oder ein Abklingen (siehe Abschnitt 4.8). Ein Patient nahm die Behandlung mit Hemlibra nach dem Abklingen des thrombotischen Ereignisses wieder auf und konnte weiterhin sicher behandelt werden.

Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC erhalten, sollten sie auf die Entwicklung einer Thromboembolie hin überwacht werden. Bei klinischen Symptomen, bildgebenden Untersuchungsbefunden und/oder Laborergebnissen, die auf thrombotische Ereignisse hindeuten, muss der Arzt die aPCC-Gabe sofort abbrechen, die Therapie mit Hemlibra unterbrechen und die klinisch notwendigen Maßnahmen ergreifen. Ärzte und Patienten/Betreuungspersonen sollten nach vollständigem Abklingen eines thrombotischen Ereignisses von Fall zu Fall den Nutzen und die Risiken einer Fortsetzung der Prophylaxe mit Hemlibra abwägen. Wenn ein Patient unter Hemlibra Prophylaxe ein Bypassing-Präparat benötigt, sollten die untenstehenden Dosierungsempfehlungen für Bypassing-Präparate beachtet werden.

Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten bei Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra

Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra beendet werden.

Der Arzt sollte mit allen Patienten und/oder Betreuungspersonen die genaue Dosis und den Anwendungsplan von Bypassing-Präparaten besprechen, falls diese bei Bedarf während einer Prophylaxe mit Hemlibra eingesetzt werden.

Hemlibra erhöht das Gerinnungspotenzial des Patienten. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparates niedriger ist als ohne Prophylaxe mit Hemlibra. Die Dosis und die Anwendungsdauer des Bypassing-Präparates hängen von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten ab. Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Therapieoptionen/-alternativen zur Verfügung. Wenn bei einem Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra aPCC indiziert ist, darf die Anfangsdosis 50 E/kg nicht überschreiten und es wird eine Überwachung der Laborwerte empfohlen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Überwachung der Nierenfunktion, Blutplättchen-Testung und Prüfung auf Thrombose). Kann die Blutung mit aPCC mit einer Anfangsdosis von bis zu 50 E/kg nicht unter Kontrolle gebracht werden, sollten weitere Dosen von aPCC unter medizinischer Anleitung oder Aufsicht verabreicht werden. Vor der Gabe weiterer Dosen sollten eine Überwachung der Laborwerte auf die Diagnose einer TMA oder Thromboembolie hin und eine Blutungskontrolle in Betracht gezogen werden. Die Gesamtdosis von aPCC in den ersten 24 Stunden der Behandlung sollte 100 E/kg nicht überschreiten. Bei der Entscheidung, ob die Behandlung mit aPCC in den ersten 24 Stunden über die anfängliche Dosis von maximal 100 E/kg hinaus erhöht werden soll, muss der behandelnde Arzt die Risiken von TMA und Thromboembolie sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abwägen.

In klinischen Studien wurden keine Fälle von TMA oder thrombotischen Ereignissen bei Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra beobachtet, wenn es nur in Kombination mit rFVIIa eingesetzt wurde.

Die Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten sollten für mindestens 6 Monate nach Absetzen der Prophylaxe mit Hemlibra weiter beachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Immunogenität

Eine Entwicklung von neutralisierenden Anti-Emicizumab-Antikörpern mit abnehmender Emicizumab-Konzentration, die zu einem Verlust der Wirksamkeit führen, wurde gelegentlich während klinischen Studien beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Patienten mit klinischen Anzeichen eines Wirksamkeitsverlustes (z. B. Zunahme von Durchbruchblutungen) sollen umgehend zur Ermittlung der Ätiologie untersucht werden und bei Verdacht auf neutralisierende Anti-Emicizumab-Antikörper sollen andere Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden.

Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests

Emicizumab ersetzt die Tenase-Kofaktor-Aktivität des fehlenden aktivierten Faktor VIII (FVIIIa). Gerinnungstests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, einschließlich aktivierter Gerinnungszeit (ACT) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), messen die Gesamtgerinnungszeit einschließlich der Zeit, die für die Aktivierung von FVIII zu FVIIIa durch Thrombin benötigt wird. Mit solchen Tests, die auf dem intrinsischen Aktivierungsweg basieren, wird unter Emicizumab eine übermäßig verkürzte Gerinnungszeit gemessen, da dieses keine Aktivierung durch Thrombin benötigt. Die übermäßig verkürzte intrinsische Gerinnungszeit verfälscht alle auf aPTT basierenden Einzelfaktor-Assays wie den Einstufentest der FVIII-Aktivität (siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 1). Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, werden hingegen nicht von Emicizumab beeinflusst und können zur Bestimmung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden. Für chromogene FVIII-Assays sind spezifische Aspekte zu beachten, die unten beschrieben werden.

Chromogene Tests zur FVIII-Aktivität können entweder mit humanen oder mit bovinen Gerinnungsproteinen hergestellt werden. Tests mit humanen Gerinnungsfaktoren sprechen auf Emicizumab an, können aber das klinische hämostatische Potenzial von Emicizumab überschätzen. Tests mit bovinen Koagulationsfaktoren hingegen sind nicht sensitiv für Emicizumab (es wird keine Aktivität gemessen) und können zur Überwachung der endogenen oder infundierten FVIII-Aktivität oder zur Messung von FVIII-Hemmkörpern verwendet werden.

Emicizumab bleibt in Gegenwart von FVIII-Hemmkörpern aktiv und führt so bei gerinnungsbasierten Bethesda-Assays zur funktionalen Hemmung von FVIII zu einem falsch negativen Ergebnis. Stattdessen kann ein chromogener Bethesda-Assay mit einem bovin-basierten, chromogenen FVIII-Test verwendet werden, der nicht sensitiv für Emicizumab ist.

Diese beiden pharmakodynamischen Marker spiegeln nicht den wahren hämostatischen Effekt von Emicizumab *in vivo* wider (die aPTT wird übermäßig verkürzt und die gemessene FVIII-Aktivität kann überschätzt werden), vermitteln aber einen relativen Hinweis auf die gerinnungsfördernde Wirkung von Emicizumab.

Zusammenfassend sollten bei Patienten, die mit Hemlibra behandelt werden, keine Labortests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, verwendet werden, um dessen Aktivität zu überwachen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie oder Antikoagulation zu bestimmen oder den FVIII-Hemmkörper-Titer zu messen. Vorsicht ist geboten, wenn Labortests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, angewendet werden, da eine falsche Interpretation der Ergebnisse zu einer nicht ausreichenden Behandlung von Patienten mit Blutungsereignissen führen kann, was potenziell schwere oder lebensbedrohliche Blutungen hervorrufen kann.

Labortests, die durch Emicizumab beeinflusst oder nicht beeinflusst werden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Aufgrund der langen Halbwertszeit können diese Auswirkungen auf Gerinnungstests bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis anhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Ergebnisse von Gerinnungstests, die Emicizumab beeinflusst bzw. nicht beeinflusst

Von Emicizumab beeinflusste Ergebnisse	Von Emicizumab nicht beeinflusste Ergebnisse
<ul style="list-style-type: none"> - Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) - Bethesda-Assays (gerinnungsbasiert) für FVIII-Hemmkörper-Titer - aPTT-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung - aPTT-basierte aktivierte Protein-C-Resistenz (APC-R) - Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bethesda-Assays (bovin chromogen) für FVIII-Hemmkörper-Titer - Thrombinzeit (TT) - Prothrombin-Zeit(PT)-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung - Chromogen-basierte Einzelfaktor-Assays zur Bestimmung eines anderen Faktors als FVIII¹ - Immunbasierte Assays (wie ELISA, turbidimetrische Methoden) - Gentests auf Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor V Leiden, Prothrombin 20210)

¹Wichtige Aspekte zu chromogen-basierten Assays der FVIII-Aktivität, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 1 Jahr liegen keine Daten vor. Das hämostatische System bei Neugeborenen und Säuglingen ist dynamisch und befindet sich in der Entwicklung. Daher müssen die relativen Konzentrationen von pro- und antikoagulierenden Proteinen bei diesen Patienten für eine Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden, einschließlich des möglichen Risikos einer Thrombose (z. B. zentralvenöse katheter-bedingte Thrombose).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine adäquaten oder gut kontrollierten Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Emicizumab durchgeführt.

Die klinische Erfahrung weist auf eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen Emicizumab und aPCC hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Auf Grundlage von präklinischen Versuchen besteht die Möglichkeit einer Hyperkoagulabilität unter rFVIIa oder FVIII in Kombination mit Emicizumab. Emicizumab erhöht das Gerinnungspotenzial, daher kann die zum Erreichen der Hämostase benötigte FVIIa- oder FVIII-Dosis niedriger ausfallen als ohne Prophylaxe mit Hemlibra.

Im Falle einer thrombotischen Komplikation sollte der Arzt gemäß klinischer Indikation ein Absetzen von rFVIIa oder FVIII und eine Unterbrechung der Prophylaxe mit Hemlibra in Betracht ziehen. Weitere Maßnahmen sollten den individuellen klinischen Gegebenheiten entsprechen.

- Entscheidungen zu Dosisanpassungen sollten die Halbwertszeit der verwendeten Arzneimittel berücksichtigen. Insbesondere ist zu bedenken, dass eine Unterbrechung der Emicizumab-Anwendung keine sofortige Wirkung haben kann.
- Eine Verlaufsbeobachtung unter Verwendung eines chromogenen FVIII-Tests kann die Gaben von Gerinnungsfaktoren steuern, und eine Testung auf thrombophile Merkmale kann in Betracht gezogen werden.

Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Antifibrinolytika mit aPCC oder rFVIIa bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Hemlibra erhalten, sind begrenzt. Jedoch muss bei der Anwendung systemischer Antifibrinolytika in Kombination mit aPCC oder rFVIIa bei Patienten, die Emicizumab erhalten, die Möglichkeit des Auftretens thrombotischer Ereignisse in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

Frauen, die schwanger werden können und Hemlibra erhalten, müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Hemlibra eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft

Es gibt keine klinischen Studien zur Anwendung von Emicizumab bei Schwangeren. Reproduktionsstudien mit Tieren wurden mit Hemlibra nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Emicizumab bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schadet oder ob es die Reproduktionsfähigkeit beeinflusst. Hemlibra sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ein erhöhtes Thromboserisiko besteht und dass verschiedene Schwangerschaftskomplikationen mit einem erhöhten Risiko für disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) verbunden sind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Emicizumab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien durchgeführt, die den Einfluss von Emicizumab auf die Bildung von Muttermilch oder das Vorhandensein von Emicizumab in der Muttermilch untersuchen. Es ist bekannt, dass humanes IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abzubrechen oder ob die Behandlung mit Hemlibra einzustellen ist bzw. ob auf die Behandlung mit Hemlibra verzichtet werden soll. Dabei sollten sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen hinsichtlich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Fertilitätsdaten für Menschen vor. Deshalb ist die Wirkung von Emicizumab auf die weibliche und männliche Fertilität unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hemlibra hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Hemlibra basiert auf Daten aus klinischen Studien und Beobachtungen nach der Markteinführung. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Hemlibra gemeldet wurden, waren thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und thrombotische Ereignisse einschließlich Thrombose des Sinus cavernosus (CST) sowie oberflächliche Thrombophlebitis begleitet von Hautnekrose (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Behandlung mit mindestens einer Dosis Hemlibra bei $\geq 10\%$ der Patienten beobachtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (19,4 %), Arthralgie (14,2 %) und Kopfschmerzen (14,0 %).

In den klinischen Studien brachen insgesamt 3 Patienten (0,7 %), die eine Prophylaxe mit Hemlibra erhielten, die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Diese Nebenwirkungen waren TMA und Hautnekrose, begleitet von oberflächlicher Thrombophlebitis sowie Kopfschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf Daten aus Beobachtungen nach der Markteinführung und gepoolten Daten aus fünf klinischen Studien der Phase III (Studien an Erwachsenen und Jugendlichen [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 und BO39182 – HAVEN 4], eine Studie mit allen Altersgruppen [BO41423 – HAVEN 6] und eine pädiatrische Studie [BH29992 – HAVEN 2]), in denen insgesamt 444 Patienten mit Hämophilie A mindestens eine Dosis Hemlibra als Routineprophylaxe erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Von den Studienteilnehmern waren 307 (69,1 %) Erwachsene (darunter zwei Frauen), 61 (13,7 %) Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre), 71 (16,0 %) Kinder (≥ 2 bis < 12 Jahre) und 5 (1,1 %) Säuglinge und Kleinkinder (1 Monat bis < 2 Jahre). Die mediane Expositionsdauer in den Studien betrug 32 Wochen (Spanne: 0,1 bis 94,3 Wochen).

Nebenwirkungen aus den klinischen Studien der Phase III und den Beobachtungen nach der Markteinführung werden hier nach MedDRA Systemorganklasse aufgeführt (Tabelle 2). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus gepoolten klinischen HAVEN-Studien und Beobachtungen nach der Markteinführung von Hemlibra

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkungen (bevorzugte Bezeichnung, MedDRA)	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombotische Mikroangiopathie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Gefäßerkrankungen	Oberflächliche Thrombophlebitis	Gelegentlich
	Thrombose des Sinus cavernosus ^a	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautnekrose	Gelegentlich
	Angioödem	Gelegentlich
	Urtikaria	Häufig
	Ausschlag	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig
	Myalgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle	Sehr häufig
	Fieber	Häufig
	Therapeutische Wirkung abgeschwächt ^b	Gelegentlich
^a Gefäßerkrankungen sind eine sekundäre SOK für die Thrombose des Sinus cavernosus. ^b Ein Wirksamkeitsverlust (vermindertes therapeutisches Ansprechen), der sich als eine Zunahme von Durchbruchblutungen manifestiert, wurde im Zusammenhang mit neutralisierenden Anti-Emicizumab-Antikörpern mit abnehmender Emicizumab-Konzentration berichtet (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen und Abschnitte 4.4 und 5.1).		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombotische Mikroangiopathie

In gepoolten klinischen Studien der Phase III wurden bei weniger als 1 % der Patienten (3/444) und bei 9,7 % der Patienten (3/31), die mindestens eine Dosis aPCC erhielten, unter Behandlung mit Emicizumab Fälle von TMA gemeldet. Alle 3 TMA-Fälle ereigneten sich, nachdem eine durchschnittliche kumulative Dosis von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder mehr während eines behandlungsbedürftigen Ereignisses gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4). Diese Patienten litten unter Thrombozytopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie und akutem Nierenversagen ohne schwere Verminderung der ADAMTS-13-Aktivität. Bei einem Patienten wurde, nachdem sich die TMA aufgelöst hatte, die Behandlung mit Hemlibra fortgesetzt, ohne Rezidiv der TMA.

Thrombotische Ereignisse

In gepoolten klinischen Studien der Phase III wurden bei weniger als 1 % der Patienten (2/444) und bei 6,5 % der Patienten (2/31), die mindestens eine Dosis aPCC erhielten, unter Behandlung mit Emicizumab schwerwiegende thrombotische Ereignisse gemeldet. Beide schwerwiegenden thrombotischen Ereignisse traten auf, nachdem eine durchschnittliche kumulative Dosis von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder mehr während eines behandlungsbedürftigen Ereignisses gegeben wurde. Bei einem Patienten wurde, nachdem das thrombotische Ereignis abgeklungen war, die Behandlung mit Hemlibra fortgesetzt, ohne Rezidiv des thrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 4.4).

Charakterisierung der Wechselwirkung zwischen Emicizumab und einer Behandlung mit aPCC in zulassungsrelevanten klinischen Studien

Bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Hemlibra erhielten, erfolgten insgesamt 82 aPCC-Behandlungen*; davon acht (10 %), bei denen eine durchschnittliche kumulative Dosis von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder mehr verabreicht wurde. Zwei dieser acht Behandlungen waren mit thrombotischen Ereignissen assoziiert und drei von acht Behandlungen mit TMA (Tabelle 3). Mit den übrigen aPCC-Behandlungen waren keine TMA oder thrombotischen Ereignisse assoziiert. 68 % der einzelnen aPCC-Behandlungen bestanden in einer Einzelinfusion < 100 E/kg.

Tabelle 3: Übersicht der aPCC-Behandlungen* in den gepoolten klinischen Studien der Phase III

Dauer der aPCC-Behandlung	Durchschnittliche kumulative Dosis von aPCC über 24 Stunden (E/kg/24 Stunden)		
	< 50	50 – 100	> 100
< 24 Stunden	9	47	13
24 – 48 Stunden	0	3	1 ^b
> 48 Stunden	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Eine einzelne aPCC-Behandlung ist definiert als sämtliche Dosen aPCC, die ein Patient aus einem beliebigen Grund erhalten hat, bis ein 36-stündiger behandlungsfreier Zeitraum eintrat. Beinhaltet alle aPCC-Behandlungen mit Ausnahme von Behandlungen an den ersten 7 Tagen und solchen, die 30 Tage nach dem Absetzen von Hemlibra erfolgten.

^a Thrombotische Mikroangiopathie

^b Thrombotisches Ereignis

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden in den gepoolten klinischen Studien der Phase III sehr häufig (19,4 %) gemeldet. Alle in den klinischen Studien mit Hemlibra beobachteten Fälle wurden als nicht schwerwiegend eingestuft, waren von leichter bis mittelschwerer Intensität und 94,9 % gingen ohne Behandlung zurück. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Erythem an der Injektionsstelle (10,6 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (4,1 %), Juckreiz an der Injektionsstelle (2,9 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (2,7 %).

Immunogenität

In den gepoolten klinischen Studien der Phase III mit Hemlibra wurde die Entwicklung von neutralisierenden Anti-Emicizumab-Antikörpern, die mit einer Abnahme der Emicizumab-Konzentration in Verbindung steht, gelegentlich beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Bei einem Patienten, der neutralisierende Anti-Emicizumab-Antikörper mit abnehmender Emicizumab-Konzentration entwickelte, kam es nach 5-wöchiger Behandlung zu einem Wirksamkeitsverlust (manifestiert als Durchbruchblutung) und später zum Abbruch der Behandlung mit Hemlibra (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die untersuchte pädiatrische Population umfasst insgesamt 137 Patienten, von denen 5 (3,6 %) Säuglinge und Kleinkinder (im Alter von 1 Monat bis unter 2 Jahren), 71 (51,8 %) Kinder (im Alter von 2 bis unter 12 Jahren) und 61 (44,5 %) Jugendliche (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) waren. Das Sicherheitsprofil von Hemlibra war bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen insgesamt übereinstimmend.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Hemlibra.

Symptome

Eine versehentliche Überdosis könnte zu Hyperkoagulabilität führen.

Behandlung

Patienten, die versehentlich eine Überdosis erhalten haben, sollten unverzüglich ihren Arzt konsultieren und engmaschig beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika; ATC-Code: B02BX06

Wirkmechanismus

Emicizumab ist ein humanisierter, monoklonaler, modifizierter Immunoglobulin-G4(IgG4)-Antikörper mit einer bispezifischen Antikörper-Struktur.

Emicizumab verbindet aktivierten Faktor IX und Faktor X, um die Funktion des fehlenden FVIIIa wiederherzustellen, die für eine effektive Hämostase notwendig ist.

Emicizumab hat keine strukturelle Beziehung oder Sequenzhomologie zu FVIII, sodass es die Entwicklung direkter Hemmkörper gegen FVIII weder auslöst noch verstärkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine prophylaktische Therapie mit Hemlibra verkürzt die aPTT und erhöht die gemessene FVIII-Aktivität (bei Verwendung eines chromogenen Tests mit humanem Gerinnungsfaktor). Diese beiden pharmakodynamischen Marker spiegeln nicht den wahren hämostatischen Effekt von Emicizumab *in vivo* wider (die aPTT wird übermäßig verkürzt und die gemessene FVIII-Aktivität kann überschätzt werden), vermitteln aber einen relativen Hinweis auf die gerinnungsfördernde Wirkung von Emicizumab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Hemlibra bei der Routineprophylaxe wurde an Patienten mit Hämophilie A in fünf klinischen Studien beurteilt (drei Studien an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper [HAVEN 1, HAVEN 3 und HAVEN 4], eine pädiatrische Studie an Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern [HAVEN 2] und eine Studie in allen Altersgruppen an Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper [HAVEN 6]).

Klinische Studien an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper

Patienten (Alter ≥ 12 Jahre und > 40 kg) mit Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper (Studie BH30071 – HAVEN 3)

Bei der Studie HAVEN 3 handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene klinische Studie der Phase III, an der 152 männliche Jugendliche und Erwachsene (Alter ≥ 12 Jahre und > 40 kg) mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper teilnahmen, die zuvor entweder episodisch („bei Bedarf“) oder prophylaktisch mit FVIII behandelt worden waren. Die Patienten erhielten über die ersten vier Wochen einmal wöchentlich subkutane Injektionen von 3 mg/kg Hemlibra, gefolgt von entweder 1,5 mg/kg einmal wöchentlich (Arme A und D) oder 3 mg/kg alle zwei Wochen (Arm B) oder keiner Prophylaxe (Arm C). Die Patienten in Arm C konnten nach Ablauf von mindestens 24 Wochen ohne Prophylaxe auf Hemlibra (3 mg/kg alle zwei Wochen) umgestellt werden. In den Armen A und B war für Patienten, bei denen zwei oder mehr qualifizierte Blutungen auftraten (d. h. spontane und klinisch bedeutsame Blutungen im Steady State), nach 24 Wochen eine Dosiserhöhung auf 3 mg/kg wöchentlich zulässig. Bei den Patienten in Arm D war eine Dosiserhöhung nach der zweiten qualifizierenden Blutung möglich. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse war die Erhaltungsdosis bei fünf Patienten erhöht worden.

Neunundachtzig (89) Patienten, die zuvor eine episodische („bei Bedarf“) FVIII-Behandlung erhalten hatten, wurden im Verhältnis 2:2:1 randomisiert einer Behandlung mit Hemlibra einmal wöchentlich (Arm A, n = 36), Hemlibra alle zwei Wochen (Arm B, n = 35) oder keiner Prophylaxe (Arm C, n = 18) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte dabei auf der Grundlage der Blutungsrate in den vorangegangenen 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9). Dreiundsechzig (63) zuvor prophylaktisch mit FVIII behandelte Patienten wurden in Arm D aufgenommen und erhielten Hemlibra (1,5 mg/kg einmal wöchentlich).

Primäres Ziel der Studie war es, bei Patienten, die zuvor episodisch mit FVIII behandelt worden waren, die Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung mit Hemlibra einmal wöchentlich (Arm A) oder alle zwei Wochen (Arm B) im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Arm C) zu beurteilen. Zugrunde gelegt wurde dafür die Anzahl der Blutungen, bei denen eine Behandlung mit Gerinnungsfaktoren erforderlich war (siehe Tabelle 4). Zu den weiteren Zielen der Studie gehörten die Beurteilung des randomisierten Vergleichs der Arme A oder B mit Arm C in Bezug auf die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Hemlibra zur Senkung der Anzahl von allen Blutungen, spontanen Blutungen, Gelenkblutungen und Blutungen in Zielgelenken (siehe Tabelle 4) sowie die Bewertung der Behandlungspräferenzen der Patienten auf Grundlage einer Präferenzbefragung.

Die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Hemlibra wurde darüber hinaus mit einer vorangehenden prophylaktischen FVIII-Behandlung (Arm D) bei Patienten verglichen, die vor der Aufnahme an einer nicht-interventionellen Studie (NIS) teilgenommen hatten (siehe Tabelle 5). In diesen Vergleich wurden nur Patienten der NIS eingeschlossen, weil Blutungs- und Behandlungsdaten mit der gleichen Granularität erfasst wurden wie in HAVEN 3. Diese NIS ist eine Beobachtungsstudie, die vorrangig mit dem Ziel durchgeführt wird, ausführliche klinische Daten zu Blutungsepisoden und zur Anwendung von Hämophilie-Arzneimitteln bei Hämophilie A-Patienten außerhalb interventioneller klinischer Studien zu erfassen.

Patienten (im Alter von mindestens 12 Jahren) mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (Studie BH29884 – HAVEN 1)

Bei der Studie HAVEN 1 handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene klinische Studie an 109 männlichen Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von mindestens 12 Jahren) mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, die zuvor entweder episodisch oder prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten (aPCC und rFVIIa) behandelt wurden. In dieser Studie erhielten die Patienten einmal wöchentlich eine Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A, C und D: 3 mg/kg einmal wöchentlich über vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich) oder keine Prophylaxe (Arm B). Die in Arm B randomisierten Patienten konnten nach Ablauf von mindestens 24 Wochen ohne Prophylaxe auf eine Prophylaxe mit Hemlibra umgestellt werden. Bei Patienten, bei denen zwei oder mehr qualifizierte Blutungen auftraten (d. h. spontane und überprüfte klinisch signifikante Blutungen im Steady State), konnte die Dosis nach 24 Wochen unter Prophylaxe mit Hemlibra auf 3 mg/kg einmal wöchentlich erhöht werden. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse war die Erhaltungsdosis bei zwei Patienten auf 3 mg/kg einmal wöchentlich erhöht worden.

Dreiundfünfzig (53) Patienten, die zuvor episodisch („bei Bedarf“) mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A) oder keine Prophylaxe (Arm B). Es erfolgte eine Stratifizierung gemäß der Blutungsrate in den vorangegangenen 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9).

Neunundvierzig (49) Patienten, die zuvor prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren, wurden in Arm C aufgenommen und erhielten eine Prophylaxe mit Hemlibra. Sieben Patienten, die zuvor episodisch („bei Bedarf“) mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren und an der NIS teilgenommen hatten, jedoch nicht vor Schließung von Arm A und B in HAVEN 1 aufgenommen werden konnten, wurden in Arm D aufgenommen und erhielten eine Prophylaxe mit Hemlibra.

Das primäre Ziel der Studie war, den Behandlungseffekt einer einmal wöchentlich verabreichten Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Arm A vs. Arm B) bei Patienten, die zuvor episodisch („bei Bedarf“) mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren, bezogen auf die

Anzahl von Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt werden mussten, über die Zeit (mindestens 24 Wochen oder bis zum Absetzen der Behandlung) zu beurteilen (siehe Tabelle 6). Weitere sekundäre Studienziele des randomisierten Vergleichs der Arme A und B waren die Wirksamkeit der wöchentlichen Prophylaxe mit Hemlibra zur Reduzierung der Anzahl aller Blutungen, der spontanen Blutungen, der Gelenkblutungen und der Blutungen in Zielgelenken (siehe Tabelle 6) sowie die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life [HRQoL]) und ihres Gesundheitszustands (siehe Tabellen 10 und 11). Die Dauer der mittleren Exposition (+SD) aller Patienten aus der Studie lag bei 21,38 Wochen (12,01). Bei den jeweiligen Behandlungsarmen lag die mittlere Expositionszeit (+SD) bei 28,86 Wochen (8,37) in Arm A; 8,79 (3,62) in Arm B; 21,56 (11,85) in Arm C und 7,08 (3,89) in Arm D. Ein Patient aus Arm A beendete seine Teilnahme an der Studie vor Beginn der Behandlung mit Hemlibra.

Die Studie untersuchte auch die Wirksamkeit der wöchentlichen Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu zuvor eingesetzten episodischen („bei Bedarf“) und prophylaktischen Bypassing-Präparaten (getrennte Vergleiche) bei Patienten, die vor der Aufnahme in diese Studie an einer NIS teilgenommen hatten (Arm A bzw. C) (siehe Tabelle 7).

Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahren) mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper (Studie BO39182 – HAVEN 4)

Hemlibra wurde in einer einarmigen, multizentrischen klinischen Studie der Phase III untersucht, an der 41 männliche Jugendliche und Erwachsene (Alter ≥ 12 Jahre und > 40 kg) teilnahmen, die Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern oder schwere Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper hatten und die zuvor entweder eine episodische („bei Bedarf“) oder prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten oder FVIII erhalten hatten. Die Patienten erhielten eine Prophylaxe mit Hemlibra 3 mg/kg einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 6 mg/kg alle vier Wochen. Primäres Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Hemlibra alle vier Wochen zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Blutungskontrolle auf der Grundlage der behandelten Blutungen zu beurteilen. Zu den anderen Zielen gehörten die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der Prophylaxe mit Hemlibra in Bezug auf alle Blutungen, behandelte spontane Blutungen, behandelte Gelenkblutungen und behandelte Blutungen in Zielgelenken (siehe Tabelle 8). Zudem wurden mittels einer Präferenzbefragung die Behandlungspräferenzen der Patienten beurteilt.

Patienten (alle Altersgruppen) mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper (Studie BO41423 - HAVEN 6)

Bei der Studie HAVEN 6 handelte es sich um eine multizentrische, offene, einarmige klinische Studie der Phase III, an der 71 mit Emicizumab behandelte Patienten (alle Altersgruppen) mit leichter ($n = 20$ [28,2 %]) oder mittelschwerer ($n = 51$ [71,8 %]) Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper teilnahmen, bei denen nach Bewertung des Prüfarztes eine Prophylaxe angezeigt war. Die meisten Patienten waren männlich (69 Patienten [97,2 %]) und 2 waren weiblich (2,8 %). Zu Studienbeginn waren 34 Patienten (47,9 %) unter episodischer und 37 Patienten (52,1 %) unter prophylaktischer Behandlung mit FVIII. Die Patienten erhielten über die ersten vier Wochen einmal wöchentlich subkutane Injektionen von 3 mg/kg Hemlibra, gefolgt von der vom Patienten bevorzugten Behandlung mit einem der folgenden Erhaltungsschemata ab Woche 5: 1,5 mg/kg einmal wöchentlich ($n = 24$ [33,8 %]), 3 mg/kg alle zwei Wochen ($n = 39$ [54,9 %]) oder 6 mg/kg alle vier Wochen ($n = 8$ [11,3 %]). Für Patienten, bei denen zwei oder mehr qualifizierte Blutungen auftraten (d. h. spontane und klinisch bedeutsame Blutungen im Steady State), war nach 24 Wochen eine Dosiserhöhung auf 3 mg/kg wöchentlich zulässig. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse war die Erhaltungsdosis bei keinem Patienten erhöht worden.

Primäres Wirksamkeitsziel der Studie war es, die Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung mit Hemlibra zu beurteilen. Zugrunde gelegt wurde dafür die Anzahl der Blutungen, bei denen im Laufe der Zeit eine Behandlung mit Gerinnungsfaktoren erforderlich war (d. h. Blutungsrate der behandelten Blutungen, siehe Tabelle 9). Zu den weiteren Zielen der Studie gehörten die Beurteilung der Wirksamkeit der Prophylaxe mit Hemlibra bezogen auf die Anzahl aller Blutungen, spontaner Blutungen, Gelenkblutungen und Blutungen in Zielgelenken im Laufe der Zeit sowie die Beurteilung

der vom Patienten berichteten HRQoL anhand des Fragebogens „Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia (CATCH)“ im Laufe der Zeit.

Wirksamkeitsergebnisse

HAVEN 3

Tabelle 4 enthält eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu keiner Prophylaxe in Bezug auf die Rate der behandelten Blutungen, aller Blutungen, behandelten spontanen Blutungen, behandelten Gelenkblutungen und der behandelten Blutungen in Zielgelenken.

Tabelle 4: Studie HAVEN 3: Jährliche Blutungsrate im Arm mit Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zum Arm ohne Prophylaxe bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit FVIII-Hemmkörpern

Endpunkt	Arm C: Keine Prophylaxe (n = 18)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg wöchl. (n = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg alle 2 Wochen (n = 35)
Behandelte Blutungen			
ABR (95-%-KI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% Reduktion (RR), p-Wert	N/A	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% Patienten mit 0 Blutungen (95-%-KI)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediane ABR (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Alle Blutungen			
ABR (95-%-KI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% Reduktion (RR), p-Wert	N/A	95 % (0,05), < 0,0001	94 % (0,06), < 0,0001
% Patienten mit 0 Blutungen (95-%-KI)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Behandelte spontane Blutungen			
ABR (95-%-KI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% Reduktion (RR), p-Wert	N/A	94 % (0,06), < 0,0001	98 % (0,02), < 0,0001
% Patienten mit 0 Blutungen (95-%-KI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Behandelte Gelenkblutungen			
ABR (95-%-KI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% Reduktion (RR), p-Wert	N/A	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% Patienten mit 0 Blutungen (95-%-KI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Endpunkt	Arm C: Keine Prophylaxe (n = 18)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg wöchtl. (n = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg alle 2 Wochen (n = 35)
Behandelte Blutungen in Zielgelenken			
ABR (95-%-KI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% Reduktion (RR), p-Wert	N/A	95 % (0,05), < 0,0001	95 % (0,05), < 0,0001
% Patienten mit 0 Blutungen (95-%-KI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
<p>Inzidenzquotient (Rate Ratio) und Konfidenzintervall (KI) stammen aus dem Negativ-Binomial-Regressions-(NBR)-Modell und der <i>p</i>-Wert aus dem stratifizierten Wald-Test, Vergleich der Blutungsrate zwischen bestimmten Behandlungsarmen.</p> <p>Arm C: Schließt nur den Zeitraum ohne Prophylaxe ein.</p> <p>Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien.</p> <p>Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit FVIII behandelt wurden.</p> <p>Alle Blutungen: Blutungen, die mit FVIII behandelt wurden oder nicht.</p> <p>Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung.</p> <p>Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen.</p> <p>ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio), IQR = Interquartilbereich, 25. bis 75. Perzentil.</p> <p>N/A = nicht zutreffend</p>			

Die Analyse der Einzelpatientendaten (intraindividuelle Analyse) in HAVEN 3 ergab, dass die Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu der vor Aufnahme in diese Studie in der NIS erfassten FVIII-Prophylaxe zu einer statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Reduktion (68 %) der Blutungsrate behandelter Blutungen führte (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Studie HAVEN 3: Intraindividueller Vergleich der jährlichen Blutungsrate (behandelte Blutungen) bei Prophylaxe mit Hemlibra gegenüber der vorangegangenen FVIII-Prophylaxe

Endpunkt	Arm D NIS: vorangegangene FVIII- Prophylaxe (n = 48)	Arm D: Hemlibra 1,5 mg/kg wöchentlich (n = 48)
Medianer Wirksamkeitszeitraum (Wochen)	30,1	33,7
Behandelte Blutungen		
ABR (95-%-KI)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% Reduktion (RR), p-Wert	68 % (0,32); < 0,0001	
% Patienten mit 0 Blutungen (95-%-KI)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Mediane ABR (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
<p>Inzidenzquotient (Rate Ratio) und Konfidenzintervall (KI) stammen aus dem Negativ-Binomial-Regressions (NBR)-Modell und der p-Wert aus dem stratifizierten Wald-Test, Vergleich der ABR zwischen bestimmten Behandlungsarmen.</p> <p>Vergleichsdaten für intraindividuelle Analyse stammen aus NIS. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die an der NIS und an der Studie HAVEN 3 teilgenommen hatten.</p> <p>Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung.</p> <p>Behandelte Blutungen = Blutungen, die mit FVIII behandelt wurden. Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien. ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio); IQR = Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil.</p> <p>Obwohl bei Prophylaxe mit Emicizumab eine höhere Therapietreue als unter vorhergehender FVIII-Prophylaxe beobachtet wurde, konnte bei Patienten mit Dosierungen, die ≥ 80 % oder < 80 % der entsprechenden, zugelassenen Dosierungen für die FVIII-Prophylaxe entsprachen, kein Unterschied in der ABR festgestellt werden. (Die Daten sind jedoch aufgrund geringer Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren.)</p> <p>Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von FVIII wird nach dessen Absetzen kein Übertragungseffekt erwartet.</p> <p>Es mussten nur die ersten fünf Emicizumab-Dosierungen unter Aufsicht angewendet werden, um die Sicherheit und die Beherrschung der Injektionstechnik sicherzustellen. Ähnlich wie bei der FVIII-Prophylaxe wurde für die nachfolgenden Emicizumab-Dosierungen die Selbstanwendung zu Hause gestattet.</p> <p>Alle Patienten wurden von Ärzten mit Erfahrungen in der Hämophilie behandelt, die bestätigten, dass bei denjenigen Patienten, die in den intraindividuellen Vergleich eingeschlossen wurden, eine geeignete FVIII-Prophylaxe angewendet wurde. Hierdurch wurde eine gleichwertige Standard-Prophylaxe über alle Studienzentren und Patienten hinweg unterstützt.</p>		

HAVEN 1

Tabelle 6 enthält die Wirksamkeitsergebnisse der Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu keiner Prophylaxe in Bezug auf die Rate der behandelten Blutungen, aller Blutungen, behandelten spontanen Blutungen, behandelten Gelenkblutungen und behandelten Blutungen in Zielgelenken.

Tabelle 6: HAVEN 1: Jährliche Blutungsrate im Arm mit Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zum Arm ohne Prophylaxe bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit FVIII-Hemmkörpern

Endpunkt	Arm B: keine Prophylaxe	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg wöchentlich
	n = 18	n = 35
Behandelte Blutungen		
ABR (95%-KI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	87 % (0,13); < 0,0001	
% Patienten mit 0 Blutungen (95%-KI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Median ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Alle Blutungen		
ABR (95%-KI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	80 % (0,20); < 0,0001	
% Patienten mit 0 Blutungen (95%-KI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Behandelte spontane Blutungen		
ABR (95%-KI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	92 % (0,08); < 0,0001	
% Patienten mit 0 Blutungen (95%-KI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Behandelte Gelenkblutungen		
ABR (95%-KI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	89 % (0,11); 0,0050	
% Patienten mit 0 Blutungen (95%-KI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Behandelte Blutungen in Zielgelenken		
ABR (95%-KI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	95 % (0,05); 0,0002	
% Patienten mit 0 Blutungen (95%-KI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Inzidenzquotient (Rate Ratio) und Konfidenzintervall (KI) stammt aus dem Negativ-Binomial-Regressions(NBR)-Modell und <i>p</i> -Wert vom stratifizierten Wald-Test, Vergleich der Blutungsrate zwischen bestimmten Behandlungsarmen. Arm B: Schließt nur den Zeitraum ohne Prophylaxe ein. Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien. Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden. Alle Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden oder nicht. Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung. Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen. ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio), IQR = Interquartilbereich, 25. bis 75. Perzentil.		

Die Analyse der Einzelpatientendaten (intraindividuelle Analyse) in HAVEN 1 ergab, dass die Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu der vor Aufnahme in diese Studie in der NIS erfassten Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten zu einer statistisch signifikanten ($p = 0,0003$) und klinisch relevanten Reduktion (79 %) der Blutungsrate behandelter Blutungen führte (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Studie HAVEN 1: Intraindividueller Vergleich der jährlichen Blutungsrate (behandelte Blutungen) bei Prophylaxe mit Hemlibra gegenüber der vorangegangenen Prophylaxe mit Bypassing-Präparat (NIS-Teilnehmer)

Endpunkt	Arm C _{NIS} : vorangegangene Prophylaxe mit Bypassing-Präparat	Arm C: Hemlibra 1,5 mg/kg wöchentlich
	n = 24	n = 24
Behandelte Blutungen		
ABR (95-%-KI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% Patienten mit 0 Blutungen (95-%-KI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediane ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% Reduktion (RR), p-Wert	79 % (0,21); 0,0003	
Inzidenzquotient (Rate Ratio) und Konfidenzintervall (KI) stammt aus dem Negativ-Binomial-Regressions (NBR)-Modell und p-Wert vom stratifizierten Wald-Test, Vergleich von ABR zwischen bestimmten Armen.		
Vergleichsdaten für intraindividuelle Analyse stammen aus NIS.		
Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die an der NIS und an der Studie HAVEN 1 teilgenommen haben.		
Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung.		
Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden.		
Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien.		
ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio); IQR = Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil.		
Obwohl bei Prophylaxe mit Emicizumab eine höhere Therapietreue als unter vorhergehender Bypassing-Agent (BPA)-Prophylaxe beobachtet wurde, konnte bei Patienten mit Dosierungen, die ≥ 80 % oder < 80 % der entsprechenden, zugelassenen Dosierungen für die BPA-Prophylaxe entsprachen, kein Unterschied in der ABR festgestellt werden. (Die Daten sind jedoch aufgrund geringer Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren.)		
Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der BPA wird nach deren Absetzen kein Übertragungseffekt erwartet.		
Es mussten nur die ersten fünf Emicizumab-Dosierungen unter Aufsicht angewendet werden, um die Sicherheit und die Beherrschung der Injektionstechnik sicherzustellen. Ähnlich wie bei der BPA-Prophylaxe wurde für die nachfolgenden Emicizumab-Dosierungen die Selbstanwendung zu Hause gestattet.		

HAVEN 4

Tabelle 8 enthält die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse der Prophylaxe mit Hemlibra alle vier Wochen in Bezug auf die Rate der behandelten Blutungen, aller Blutungen, behandelten spontanen Blutungen, behandelten Gelenkblutungen und behandelten Blutungen in Zielgelenken. Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden 41 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit einer medianen Beobachtungszeit von 25,6 Wochen (Bereich: 24,1 - 29,4) betrachtet.

Tabelle 8: HAVEN 4: Jährliche Blutungsrate der Prophylaxe mit Hemlibra bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit oder ohne FVIII-Hemmkörper

	Hemlibra 6 mg/kg Q4W		
Endpunkte	^a ABR (95-%-KI)	^b Mediane ABR (IQR)	% 0 Blutungen (95-%-KI)
n	41	41	41
Behandelte Blutungen	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Alle Blutungen	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Behandelte spontane Blutungen	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Behandelte Gelenkblutungen	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Behandelte Blutungen in Zielgelenken	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Berechnet nach dem Negativ-Binomial-Regressions (NBR)-Modell ^b Berechnete ABR Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien. Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit FVIII oder rFVIIa behandelt wurden. Alle Blutungen: Blutungen, die mit FVIII oder rFVIIa behandelt oder nicht behandelt wurden. Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen. ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio), IQR = Interquartilbereich, 25. bis 75. Perzentil, Q4W = Prophylaxe einmal alle vier Wochen.			

HAVEN 6 (Zwischenanalyse)

Die Wirksamkeit wurde bei 51 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A im Alter von 2 bis 56 Jahren über eine mediane Beobachtungsdauer von 30,4 Wochen (Bereich: 17,4 – 61,7) beurteilt. Die Zwischenergebnisse zur Wirksamkeit der Prophylaxe mit Hemlibra in Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (siehe Abschnitt 4.1) bezogen auf die Rate von behandelten Blutungen, allen Blutungen, behandelten spontanen Blutungen, behandelten Gelenkblutungen und behandelten Blutungen in Zielgelenken sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: HAVEN 6: Jährliche Blutungsrate der Prophylaxe mit Hemlibra bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper

	Hemlibra 1,5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W oder 6 mg/kg Q4W		
Endpunkte	^a ABR (95-%-KI)	^b Mediane ABR (IQR)	% 0 Blutungen (95-%-KI)
n	51	51	51
Behandelte Blutungen	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Alle Blutungen	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Behandelte spontane Blutungen	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Behandelte Gelenkblutungen	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Behandelte Blutungen in Zielgelenken	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Berechnet nach dem Negativ-Binomial-Regressions(NBR)-Modell ^b Berechnete ABR Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit FVIII behandelt wurden. Alle Blutungen: Blutungen, die mit FVIII behandelt oder nicht behandelt wurden. Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen. ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, IQR = Interquartilbereich, 25. bis 75. Perzentil, QW = Prophylaxe einmal wöchentlich, Q2W = Prophylaxe einmal alle zwei Wochen, Q4W = Prophylaxe einmal alle vier Wochen ^c 1,5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5)			

Instrumente zur Messung gesundheitsbezogener Zielgrößen

In den HAVEN-Studien wurden HRQoL und Gesundheitszustand anhand von Fragebögen zur Beurteilung der klinischen Zielgrößen bewertet. In HAVEN 1 und 2 wurde der Fragebogen „Haemophilia-specific Quality of Life“ (Haem-A-QoL) für Erwachsene (im Alter von mindestens 18 Jahren) bzw. die Version für Jugendliche (Haemo-QoL-SF, für Jugendliche im Alter von 8 - 17 Jahren) verwendet, wobei der Wert für die körperliche Gesundheit (d. h. schmerzhaftes Schwellungen, Gelenkschmerzen, Schmerzen bei Bewegungen, Schwierigkeit, weit zu laufen und mehr benötigte Zeit, um sich fertig zu machen) und der Gesamtwert (Summe aller Werte) wichtige, im Prüfplan definierte Endpunkte waren. In HAVEN 2 wurde zusätzlich der Fragebogen „Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden“ verwendet, um die von den Betreuungspersonen berichtete HRQoL bei Kindern < 12 Jahren zu erfassen. In HAVEN 6 wurde die HRQoL bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten sowie bei Betreuungspersonen von pädiatrischen Patienten anhand des Fragebogens „Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia (CATCH)“ beurteilt. Es wurden die Domänen zur Risikowahrnehmung und zu den Auswirkungen der Hämophilie auf Alltagsaktivitäten, soziale Aktivitäten, Freizeitaktivitäten und Arbeit/Schule sowie die Sorgen und die Belastung durch die Behandlung untersucht. Zum Messen von Veränderungen im Gesundheitszustand wurden der Index Utility Score (IUS) und die visuelle Analogskala (VAS) aus dem Fragebogen „EuroQoL Five-Dimension Five-Levels“ (EQ-5D-5L) herangezogen.

Gesundheitsbezogene Zielgrößen in HAVEN 1

In dieser Studie waren die Gesamtwerte bei Studienbeginn (Mittelwert = 41,14 sowie 44,58) und körperliche Gesundheit-Subskala-Werte (Mittelwert = 52,41 sowie 57,19) unter Prophylaxe mit Hemlibra ähnlich wie ohne Prophylaxe. Tabelle 10 enthält eine Zusammenfassung des Vergleichs zwischen dem Arm mit Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A) und dem Arm ohne Prophylaxe (Arm B) bezogen auf den Haem-A-QoL-Gesamtwert und die Körperliche Gesundheit-Subskala nach 24 Behandlungswochen, adjustiert um die Werte bei Studienbeginn. Die wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra zeigte bei der Beurteilung in Woche 25 im Vergleich zu keiner Prophylaxe eine statistisch

signifikante und klinisch relevante Verbesserung im vorab festgelegten Endpunkt für den Haem-A-QoL-Wert der körperlichen Gesundheit.

Tabelle 10: Studie HAVEN 1: Änderung des Haem-A-QoL-Wertes für die körperliche Gesundheit und des Gesamtwertes durch die Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu keiner Prophylaxe bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit FVIII-Hemmkörpern

Haem-A-QoL-Werte in Woche 25	Arm B: keine Prophylaxe (n = 14)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg wöchentlich (n = 25)
Wert für die körperliche Gesundheit (Bereich 0 bis 100)		
Adjustierter Mittelwert	54,17	32,61
Differenz der adjustierten Mittelwerte (95%-KI)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-Wert	0,0029	
Gesamtwert (Bereich 0 bis 100)		
Adjustierter Mittelwert	43,21	29,2
Differenz der adjustierten Mittelwerte (95%-KI)	14,01 (5,56; 22,45)	
Arm B: Schließt nur den Zeitraum ohne Prophylaxe ein. Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung. Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen. Haem-A-QoL-Skalen-Bereich von 0 bis 100; niedrigere Werte bedeuten eine bessere HRQoL. Klinisch relevanter Unterschied: Gesamtwert: 7 Punkte, physische Gesundheit: 10 Punkte. Die Analysen basieren auf Daten von Personen, die sowohl bei Studienbeginn als auch in Woche 25 den Fragebogen beantwortet haben.		

Zielgrößen in Bezug auf den Gesundheitszustand in HAVEN 1

Tabelle 11 enthält eine Zusammenfassung des Vergleichs zwischen dem Arm mit Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A) und dem Arm ohne Prophylaxe (Arm B) bezogen auf den EQ-5D-5L-IUS und die VAS nach 24 Behandlungswochen, adjustiert um die Werte bei Studienbeginn.

Tabelle 11: Studie HAVEN 1: EQ-5D-5L-Werte bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren in Woche 25

EQ-5D-5L-Werte nach 24 Wochen	Arm B: keine Prophylaxe (n = 16)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg wöchentlich (n = 29)
Visuelle Analogskala		
Adjustierter Mittelwert	74,36	84,08
Differenz der adjustierten Mittelwerte (95-%-KI)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Index-Wert		
Adjustierter Mittelwert	0,65	0,81
Differenz der adjustierten Mittelwerte (95-%-KI)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Arm B: Schließt nur den Zeitraum ohne Prophylaxe ein. Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung. Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen. Höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität. Klinisch relevanter Unterschied: VAS: 7 Punkte, Index-Wert: 0,07 Punkte. Die Analysen basieren auf Daten von Personen, die sowohl bei Studienbeginn als auch in Woche 25 den Fragebogen beantwortet haben.		

Gesundheitsbezogene Zielgrößen in HAVEN 6

In HAVEN 6 wurde die HRQoL bei Patienten aller Altersgruppen mit mittelschwerer Hämophilie A in Woche 25 anhand des Fragebogens CATCH beurteilt. Der CATCH-Fragebogen (Version 1.0) ist ein validiertes Instrument zur Beurteilung der Auswirkungen der Hämophilie und deren Behandlung. Der Fragebogen liegt in verschiedenen Versionen für erwachsene Patienten, pädiatrische Patienten sowie Betreuungspersonen von pädiatrischen Patienten vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb unter der Prophylaxe mit Hemlibra im Allgemeinen stabil und zeigte in der Domäne zur Belastung der Behandlung des CATCH-Fragebogens eine in allen Befragungsgruppen beobachtete Verbesserung.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (Patienten unter 12 Jahren oder zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht < 40 kg) mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (Studie BH29992 – HAVEN 2)

Die wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra wurde in einer einarmigen, multizentrischen, offenen klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen (Alter < 12 Jahre oder 12 bis 17 Jahre mit einem Gewicht < 40 kg) mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern geprüft. Die Patienten erhielten eine Prophylaxe mit Hemlibra von 3 mg/kg einmal wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich.

Die Studie untersuchte die Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Wirksamkeit, einschließlich der Wirksamkeit der wöchentlichen Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu einer vorherigen Behandlung mit episodischen und prophylaktischen Bypassing-Präparaten bei Patienten, die vor der Aufnahme in diese Studie an der NIS teilgenommen hatten (intraindividueller Vergleich).

Wirksamkeitsergebnisse

HAVEN 2 (Zwischenanalyse)

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse war die Wirksamkeit bei 59 Patienten beurteilt, die jünger als 12 Jahre waren und mindestens 12 Wochen lang die wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra erhalten hatten, einschließlich vier Patienten im Alter < 2 Jahre, 17 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren und

38 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren. Es wurden die jährliche Blutungsrate und der Prozentsatz der Patienten mit null Blutungen berechnet (siehe Tabelle 12). Die mediane Beobachtungszeit betrug für diese Patienten 29,6 Wochen (Bereich: 18,4 bis 63,0 Wochen).

Tabelle 12: Studie HAVEN 2: Zusammenfassung der Wirksamkeit (Zwischenanalyse)

Endpunkte	^aABR (95-%-KI) ^bn = 59	^cMediane ABR (IQR) ^bn = 59	% 0 Blutungen (95-%-KI) ^bn = 59
Behandelte Blutungen	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Alle Blutungen	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Behandelte Spontanblutungen	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Behandelte Gelenkblutungen	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Behandelte Blutungen in Zielgelenken	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
<p>ABR = jährliche Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; IQR = Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil</p> <p>^a Berechnet mit dem Negativ-Binomial-Regressions (NPR)-Modell</p> <p>^b Wirksamkeitsdaten von behandelten Patienten im Alter von < 12 Jahren, die sich mindestens 12 Wochen in der Studie HAVEN 2 befanden (n = 59), da der Behandlungseffekt in der Studie hauptsächlich auf Basis des Alters untersucht werden sollte.</p> <p>^c Berechnete ABR</p> <p>Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien.</p> <p>Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden.</p> <p>Alle Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden oder nicht.</p> <p>Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen.</p>			

Die intraindividuelle Analyse zeigte, dass die wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra nach mindestens 12-wöchiger Anwendung bei 18 pädiatrischen Patienten zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion (98 %) der Rate der behandelten Blutungen im Vergleich zur Blutungsrate, die während der NIS vor Aufnahme in diese Studie ermittelt wurde, führte (Tabelle 13).

Tabelle 13: Studie HAVEN 2: Intraindividueller Vergleich der jährlichen Blutungsrate (behandelte Blutungen) bei Prophylaxe mit Hemlibra gegenüber der vorangegangenen Prophylaxe mit Bypassing-Präparat

Endpunkt	Vorherige Bypassing-Präparat-Behandlung* (n = 18)	Prophylaxe mit Hemlibra (n = 18)
Behandelte Blutungen		
ABR (95-%-KI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% Reduktion (RR)	98 % (0,02)	
% Patienten mit 0 Blutungen (95-%-KI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Median ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
<p>* Vorherige prophylaktische Behandlung bei 15 von 18 Patienten; vorherige episodische („bei Bedarf“) Behandlung bei 3 Studienteilnehmern</p> <p>Inzidenzquotient (Rate Ratio) und Konfidenzintervall (KI) stammen aus dem Negativ-Binomial-Regressions (NBR)-Modell und der p-Wert aus dem stratifizierten Wald-Test, Vergleich der ABR zwischen bestimmten Armen.</p> <p>Vergleichsdaten für intraindividuelle Analyse stammen aus NIS.</p> <p>Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die an der NIS und der Studie HAVEN 2 teilgenommen hatten.</p> <p>Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien.</p> <p>Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden.</p> <p>Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen.</p> <p>ABR = jährliche Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio);</p> <p>IQR = Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil.</p> <p>Obwohl bei Prophylaxe mit Emicizumab eine höhere Therapietreue als unter vorhergehender Bypassing-Agent (BPA)-Prophylaxe beobachtet wurde, konnte bei Patienten mit Dosierungen, die $\geq 80\%$ oder $< 80\%$ der entsprechenden, zugelassenen Dosierungen für die BPA-Prophylaxe entsprachen, kein Unterschied in der ABR festgestellt werden. (Die Daten sind jedoch aufgrund geringer Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren.)</p> <p>Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der BPA wird nach deren Absetzen kein Übertragungseffekt erwartet.</p> <p>Es mussten nur die ersten fünf Emicizumab-Dosierungen unter Aufsicht angewendet werden, um die Sicherheit und die Beherrschung der Injektionstechnik sicherzustellen. Ähnlich wie bei der BPA-Prophylaxe wurde für die nachfolgenden Emicizumab-Dosierungen die Selbstanwendung zu Hause gestattet.</p>		

Ergebnisse zu den gesundheitsbezogenen Zielgrößen bei Kindern

Gesundheitsbezogene Zielgrößen in HAVEN 2

Die HRQoL wurde in HAVEN 2 für Patienten im Alter von ≥ 8 bis < 12 Jahren anhand des Fragebogens Haemo-QoL-SF für Kinder beurteilt (siehe Tabelle 14). Bei diesem Fragebogen handelt es sich um ein gültiges und zuverlässiges Instrument zur Messung der HRQoL. Darüber hinaus wurde die HRQoL für Patienten im Alter von < 12 Jahren in Woche 25 anhand des Fragebogens „Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden“ beurteilt, der von Betreuungspersonen ausgefüllt wurde (siehe Tabelle 14). Bei diesem Fragebogen handelt es sich um ein gültiges und zuverlässiges Instrument zur Messung der HRQoL.

Tabelle 14: HAVEN 2: Veränderung des Werts für die körperliche Gesundheit von Baseline bis Woche 25 für Patienten (im Alter von < 12 Jahren) nach der Prophylaxe mit Hemlibra, berichtet von Patienten und Betreuungspersonen

	Haemo-QoL-SF
Wert für die körperliche Gesundheit (Bereich 0 bis 100)^a	
Mittlerer Wert bei Baseline (95-%-KI) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Mittlere Veränderung von Baseline (95-%-KI) (n = 15)	-21,7 (-37,1 – -6,3)
	Angepasster InhibQoL mit Aspekten der Belastung der Betreuungspersonen
Wert für die körperliche Gesundheit (Bereich 0 bis 100)^a	
Mittlerer Wert bei Baseline (95-%-KI) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Mittlere Veränderung von Baseline (95-%-KI) (n = 43)	-32,4 (-38,6 – -26,2)
^a Niedrigere Werte (negative Veränderungswerte) weisen auf eine bessere Funktion hin. Die Analysen basieren auf Daten von Personen, die sowohl bei Studienbeginn als auch in Woche 25 den Fragebogen beantwortet haben.	

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit dem Einsatz von Bypassing-Präparaten oder FVIII bei chirurgischen Eingriffen und invasiven Verfahren. Über den Einsatz von Bypassing-Präparaten oder FVIII bei chirurgischen Eingriffen und invasiven Verfahren entschied der Prüfartz.

Beim Auftreten von Durchbruchblutungen sind Patienten, die eine Emicizumab-Prophylaxe erhalten, mithilfe verfügbarer Therapien zu versorgen. Anweisungen für Bypassing-Präparate finden Sie in Abschnitt 4.4.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, die Möglichkeit einer Immunreaktion. In den gepoolten klinischen Studien wurden insgesamt 739 Patienten auf Anti-Emicizumab-Antikörper getestet. Bei 36 Patienten (4,9 %) war das Ergebnis des Tests auf Anti-Emicizumab-Antikörper positiv. Bei 19 Patienten (2,6 %) waren die Anti-Emicizumab-Antikörper *in vitro* neutralisierend. Bei 15 dieser 19 Patienten hatten die neutralisierenden Anti-Emicizumab-Antikörper keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik oder die Wirksamkeit von Hemlibra, wohingegen bei 4 Patienten (0,5 %) verringerte Emicizumab-Plasmakonzentrationen beobachtet wurden. Bei einem Patienten (0,1 %) mit neutralisierenden Anti-Emicizumab-Antikörpern und verringerten Emicizumab-Plasmakonzentrationen kam es nach 5-wöchiger Behandlung zu einem Wirksamkeitsverlust und dem Abbruch der Behandlung mit Hemlibra. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Hemlibra bei Patienten mit Anti-Emicizumab-Antikörpern (einschließlich neutralisierenden Antikörpern) und ohne diese Antikörper ähnlich (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Ältere Patienten

Die Studien HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 und HAVEN 6 stützen die Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit Hämophilie A im Alter ab 65 Jahren. Auf der Grundlage der begrenzten Daten gibt es keinen Hinweis auf eine unterschiedliche Wirksamkeit oder Sicherheit bei Patienten im Alter ab 65 Jahren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Emicizumab wurde mittels nicht-kompartimenteller Analyse gesunder Teilnehmer und mittels einer populationspharmakokinetischen Analyse eines Datenstamms von 389 Patienten mit Hämophilie A ermittelt.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit Hämophilie A betrug die Resorptionshalbwertszeit 1,6 Tage.

Nach mehreren subkutanen Injektionen von 3 mg/kg einmal wöchentlich über die ersten 4 Wochen bei Patienten mit Hämophilie A erreichten die mittleren (\pm SD) Talkonzentrationen von Emicizumab im Plasma $52,6 \pm 13,6$ μ g/ml in Woche 5.

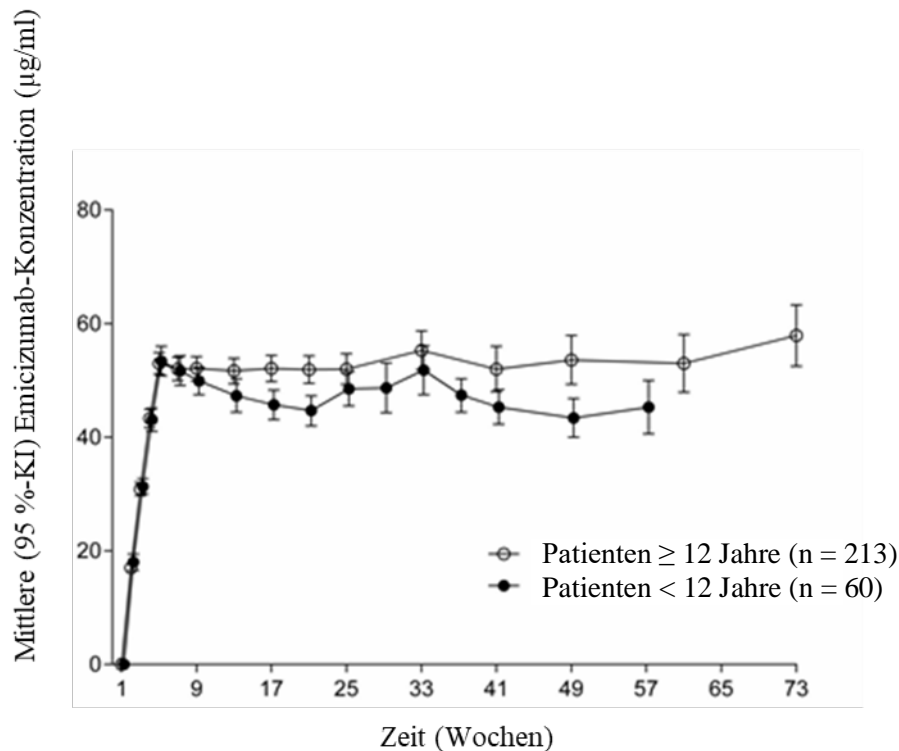
Die prädiktiven Mittelwerte (\pm SD) für C_{tal} und C_{max} und die Verhältnisse C_{tal}/C_{max} im Steady State für die empfohlenen Erhaltungsdosen von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Mittlere (\pm SD) Emicizumab-Konzentrationen im Steady State

	Erhaltungsdosis		
Parameter	1,5 mg/kg QW	3 mg/kg Q2W	6 mg/kg Q4W
$C_{max, ss}$ (μ g/ml)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{mittl., ss}$ (μ g/ml)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{tal, ss}$ (μ g/ml)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
C_{max}/C_{tal}	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{mittl., ss}$ = mittlere Konzentration im Steady State; $C_{max, ss}$ = maximale Plasmakonzentration im Steady State; $C_{tal, ss}$ = Talkonzentration im Steady State; QW = einmal wöchentlich; Q2W = alle zwei Wochen; Q4W = alle vier Wochen. Die pharmakokinetischen Parameter wurden anhand des PK-Modells der Population bestimmt.			

Nach wöchentlicher Dosierung (3 mg/kg/Woche über 4 Wochen gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche) bei Erwachsenen/Jugendlichen (≥ 12 Jahre) und Kindern (< 12 Jahre) wurden ähnliche PK-Profile beobachtet (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlere (\pm 95-%-KI) Emicizumab-Konzentration im Plasma als Funktion der Zeitprofile für Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren (Studien HAVEN 1 und HAVEN 3) im Vergleich zu Patienten im Alter von < 12 Jahren (Studie HAVEN 2)



Bei gesunden Teilnehmern lag die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Verabreichung von 1 mg/kg in Abhängigkeit von der Injektionsstelle zwischen 80,4 % und 93,1 %. Nach subkutaner Verabreichung in Bauch, Oberarme und Oberschenkel wurden ähnliche pharmakokinetische Profile beobachtet. Emicizumab kann wechselweise in diese Körperstellen injiziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 0,25 mg/kg Emicizumab bei gesunden Teilnehmern betrug das Verteilungsvolumen im Steady State 106 ml/kg (d. h. 7,4 l bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg).

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) wurde anhand der Populations-PK-Analyse geschätzt und beträgt nach mehreren subkutanen Dosen von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A 10,4 l.

Biotransformation

Der Metabolismus von Emicizumab ist nicht untersucht worden. IgG-Antikörper werden hauptsächlich durch lysosomale Proteolyse katabolisiert und dann vom Körper ausgeschieden oder wiederverwendet.

Elimination

Nach einer intravenösen Verabreichung von 0,25 mg/kg bei gesunden Teilnehmern lag die Gesamt-Clearance von Emicizumab bei 3,26 ml/kg/Tag (d. h. 0,228 l/Tag bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg) und die mittlere terminale Halbwertszeit betrug 26,7 Tage.

Nach einer einzelnen subkutanen Injektion bei gesunden Teilnehmern lag die Eliminationshalbwertszeit bei etwa 4 bis 5 Wochen.

Nach mehreren subkutanen Injektionen bei Patienten mit Hämophilie A betrug die scheinbare Clearance 0,272 l/Tag und die scheinbare Eliminationshalbwertszeit lag bei 26,8 Tagen.

Dosislinearität

Emicizumab zeigte nach der ersten Hemlibra Dosis bei Patienten mit Hämophilie A eine dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Dosisbereich von 0,3 mg/kg bis 6 mg/kg. Die Exposition ($C_{avg, ss}$) nach Anwendung mehrerer Dosen ist bei Gabe von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle 2 Wochen und 6 mg/kg alle 4 Wochen vergleichbar.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Emicizumab wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht, die 5 Kinder (≥ 1 Monat bis < 2 Jahre), 55 Kinder (< 12 Jahre) und 50 Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) mit Hämophilie A umfasste. Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Emicizumab bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Emicizumab wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht, die 13 Teilnehmer im Alter von 65 Jahren oder älter umfasste (kein Teilnehmer war älter als 77 Jahre). Die relative Bioverfügbarkeit nahm mit steigendem Alter ab, aber es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Emicizumab bei Teilnehmern im Alter von < 65 Jahren und Teilnehmern im Alter von ≥ 65 Jahren beobachtet.

Bevölkerungsgruppe

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit Hämophilie A zeigten, dass die Bevölkerungsgruppe keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Emicizumab hat. Für diesen demografischen Faktor ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Geschlecht

Daten zu weiblichen Patienten sind zu begrenzt um Rückschlüsse zu ziehen.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine gezielten Studien zur Auswirkung von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Emicizumab durchgeführt.

Die meisten Patienten mit Hämophilie A in der populationspharmakokinetischen Analyse hatten eine normale Nierenfunktion ($n = 332$; Kreatinin-Clearance [CL_{Cr}] ≥ 90 ml/min) oder eine leichte Nierenfunktionsstörung ($n = 27$; CL_{Cr} $\geq 60 - 89$ ml/min). Leichte Nierenfunktionsstörungen hatten keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Emicizumab. Zur Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten (nur 2 Patienten mit einer CL_{Cr} von 30 - 59 ml/min) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Die Auswirkungen einer mittelschweren und schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Emicizumab können nicht abschließend beurteilt werden.

Emicizumab ist ein monoklonaler Antikörper und unterliegt überwiegend dem katabolen Stoffwechsel und weniger der Ausscheidung über die Niere. Es ist daher nicht zu erwarten, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine gezielten Studien zur Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Emicizumab durchgeführt. Die meisten Patienten mit Hämophilie A in der populationspharmakokinetischen Analyse hatten eine normale Leberfunktion (Bilirubin und AST \leq ULN, n = 300) oder eine leichte Leberfunktionsstörung (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin von 1,0 bis $1,5 \times$ ULN und beliebige AST, n = 51). Nur 6 Patienten hatten eine mittelschwere Leberfunktionsstörung ($1,5 \times$ ULN $<$ Bilirubin $\leq 3 \times$ ULN und beliebige AST). Eine leichte Leberfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Emicizumab (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab wurden nicht spezifisch bei Patienten mit Leberfunktionsstörung geprüft. Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung wurden in die klinischen Studien eingeschlossen. Zur Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Emicizumab ist ein monoklonaler Antikörper und unterliegt überwiegend dem katabolen Stoffwechsel und weniger dem hepatischen Metabolismus. Es ist daher nicht zu erwarten, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Andere besondere Patientengruppen

Modellberechnungen zeigen, dass bei Patienten mit Hypoalbuminämie und geringem altersentsprechendem Körpergewicht eine verringerte Dosierungshäufigkeit zu einer geringeren Emicizumab-Exposition führt. Simulationen weisen darauf hin, dass diese Patienten immer noch eine klinisch bedeutsame Blutungskontrolle hätten. Es wurden keine Patienten mit solchen Merkmalen in klinische Studien eingeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe, einschließlich sicherheitspharmakologischer Endpunkte und Endpunkte zur Reproduktionstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität

Bis zur höchsten getesteten Dosis von 30 mg/kg/Woche (dem 11-Fachen der humanen Exposition in der höchsten Dosis von 3 mg/kg/Woche gemäß AUC) hat Emicizumab keine Veränderungen in den Fortpflanzungsorganen von männlichen oder weiblichen Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

Teratogenität

Es stehen keine Daten über mögliche Nebenwirkungen von Emicizumab auf die embryofetale Entwicklung zur Verfügung.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reversible Hämorrhagie, perivaskuläre mononukleäre Zellinfiltration, Degeneration/Nekrose der Unterhaut sowie Anschwellen des Unterhaut-Endothels wurden bei Tieren nach subkutaner Injektion beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin
Histidin
Asparaginsäure
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Hemlibra und Spritzen aus Polypropylen oder Polycarbonat und Edelstahlnadeln beobachtet.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

2 Jahre.

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

2 Jahre.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden.

Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Bei Aufbewahrung außerhalb und anschließender Aufbewahrung im Kühlschrank darf die Gesamtaufbewahrungsdauer außerhalb des Kühlschranks 7 Tage nicht überschreiten. Die Durchstechflaschen sollten niemals Temperaturen über 30 °C ausgesetzt werden. Durchstechflaschen, die mehr als 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden oder Temperaturen über 30 °C ausgesetzt waren, sind zu entsorgen.

Durchstochene Flasche und befüllte Spritze

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel, sobald es von der Durchstechflasche in die Spritze überführt wurde, unverzüglich angewendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeit und die Lagerungsbedingungen beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

3-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas vom Typ I mit einem Butylgummistopfen, der mit einem Fluorharzüberzug laminiert und mit einem Aluminiumbördelverschluss mit grauer Kunststoffkappe versehen ist. Jede Durchstechflasche enthält 12 mg Emicizumab in 0,4 ml Injektionslösung. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

3-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas vom Typ I mit einem Butylgummistopfen, der mit einem Fluorharzüberzug laminiert und mit einem Aluminiumbördelverschluss mit himmelblauer Kunststoffkappe versehen ist. Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Emicizumab in 1 ml Injektionslösung. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

3-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas vom Typ I mit einem Butylgummistopfen, der mit einem Fluorharzüberzug laminiert und mit einem Aluminiumbördelverschluss mit violetter Kunststoffkappe versehen ist. Jede Durchstechflasche enthält 60 mg Emicizumab in 0,4 ml Injektionslösung. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

3-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas vom Typ I mit einem Butylgummistopfen, der mit einem Fluorharzüberzug laminiert und mit einem Aluminiumbördelverschluss mit türkiser Kunststoffkappe versehen ist. Jede Durchstechflasche enthält 105 mg Emicizumab in 0,7 ml Injektionslösung. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

3-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas vom Typ I mit einem Butylgummistopfen, der mit einem Fluorharzüberzug laminiert und mit einem Aluminiumbördelverschluss mit brauner Kunststoffkappe versehen ist. Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Emicizumab in 1 ml Injektionslösung. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

3-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas vom Typ I mit einem Butylgummistopfen, der mit einem Fluorharzüberzug laminiert und mit einem Aluminiumbördelverschluss mit gelber Kunststoffkappe versehen ist. Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Emicizumab in 2 ml Injektionslösung. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hemlibra ist eine sterile, gebrauchsfertige Lösung ohne Konservierungsstoffe zur subkutanen Injektion, die nicht verdünnt werden muss.

Vor der Anwendung muss Hemlibra visuell geprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbung vorhanden sind. Hemlibra ist eine farblose bis hellgelbe Lösung. Die Lösung ist zu entsorgen, wenn Partikel sichtbar sind oder das Produkt sich verfärbt hat.

Nicht schütteln.

Die Durchstechflaschen mit Hemlibra Injektionslösung sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Es werden eine Einmal-Spritze, eine Transfernadel mit Filter oder ein Durchstechflaschenadapter mit Filter und eine Injektionsnadel benötigt, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche zu entnehmen und subkutan zu injizieren.

Beachten Sie bitte die folgenden Empfehlungen:

Für die Injektion von bis zu 1 ml Lösung ist eine 1-ml-Einmal-Spritze zu verwenden; für die Injektion von mehr als 1 ml und bis zu 2 ml ist eine 2- bis 3-ml-Einmal-Spritze zu verwenden.

Wenn mehrere Durchstechflaschen von Hemlibra in einer Spritze kombiniert werden, siehe „Gebrauchsanleitung“. Es dürfen keine unterschiedlichen Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) in einer einzelnen Spritze kombiniert werden, um die verschriebene Dosis zu verabreichen.

1-ml-Einmal-Spritze

Kriterien: Transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,01-ml-Schritten.

2- bis 3-ml-Einmal-Spritze

Kriterien: Transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,1-ml-Schritten.

TransfERNadel mit Filter

Kriterien für die TransfERNadel mit Filter: Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, 18 G, Länge 35 mm (1½“), mit 5 Mikrometer-Filter und vorzugsweise mit halbstumpfer Spitze.

Durchstechflaschenadapter mit Filter

Kriterien für den Durchstechflaschenadapter mit Filter: Polypropylen mit Luer-Lock™-Anschluss, mit 5 Mikrometer-Filter, passend für 15 mm Flaschenhalsdurchmesser.

Injektionsnadel

Kriterien: Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, 26 G (zulässiger Bereich: 25 - 27 G), Länge vorzugsweise 9 mm (3/8“) oder maximal 13 mm (1/2“), vorzugsweise einschließlich Nadelschutzsystem.

Weitere Informationen zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2 und Packungsbeilage (Abschnitt 7. Gebrauchsanleitung).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung
EU/1/18/1271/006 (12 mg/0,4 ml)
EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml)

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

F. Hoffmann La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Schweiz

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat vor dem Inverkehrbringen von Hemlibra den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien zielen darauf ab, die Kommunikation und das Wissen des medizinischen Fachpersonals und der Patienten über die wichtigen identifizierten Risiken thromboembolischer Ereignisse und thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), die mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) in Verbindung stehen, und das wichtige mögliche Risiko lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund von Missinterpretationen der Standardgerinnungstests (nicht zuverlässig bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden) zu vergrößern und Informationen zur Verfügung zu stellen, wie diese Risiken behandelt werden können.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat, in dem Hemlibra vermarktet wird, sicherstellen, dass dem gesamten medizinischen Fachpersonal, allen Patienten und Betreuungspersonen, die Hemlibra voraussichtlich verordnen, abgeben oder anwenden, und dem gesamten Laborpersonal die folgenden Schulungsmaterialien zur Verfügung stehen:

- Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal
- Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen
- Schulungsmaterial für Laborpersonal
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- **Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal** sollte folgende wesentliche Elemente enthalten:
 - Kurze Einleitung zu Emicizumab (chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation)
 - Wichtige Sicherheitsinformationen (z. B. Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, wenn zutreffend) zu den folgenden Ereignissen, die mit der Anwendung von Hemlibra in Verbindung stehen:
 - Thromboembolische Ereignisse, die mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aPCC in Verbindung stehen,
 - TMA, in Verbindung mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aPCC,
 - Lebensbedrohliche Blutungen aufgrund von Missinterpretationen der Standardgerinnungstests (nicht zuverlässig bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden).
 - Anwendungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Bypassing-Präparaten und Emicizumab, einschließlich der folgenden Informationen:
 - Die Behandlung mit prophylaktischen Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Emicizumab beendet werden;

- Der Arzt sollte mit allen Patienten und/oder Betreuungspersonen die genaue Dosis und den Anwendungsplan von Bypassing-Präparaten besprechen, falls diese bei Bedarf während einer Prophylaxe mit Emicizumab eingesetzt werden;
- Emicizumab erhöht das Gerinnungspotenzial des Patienten. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparates, in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten, angepasst werden muss;
- Bei Anwendung jeglicher Gerinnungsmittel (aPCC, rFVIIa, FVIII usw.) sollte die Blutung überprüft werden, bevor weitere Dosen gegeben werden;
- Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Therapieoptionen/-alternativen zur Verfügung, und die Dosierungsempfehlungen zu aPCC sollten eingehalten werden, wenn aPCC die einzige Therapieoption ist.
- Wenn eine Behandlung mit aPCC in Betracht gezogen wird, muss der behandelnde Arzt die Risiken von TMA und Thromboembolie sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abwägen.
- Informationen zur Interferenz von Emicizumab bei bestimmten Laborgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit im Emicizumab-Setting beeinflussen und Warnhinweise, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII-Hemmkörpertiter zu messen.
- Informationen zu Assays und Methoden, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden und verwendet werden können, um Koagulationsparameter während der Behandlung zu bewerten, mit spezifischer Beachtung des chromogenen Faktor-VIII-Aktivitäts-Tests;
- Auflistung der Labortests, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden;
- Erinnerung, dass alle Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden einen Patientenpass ausgehändigt bekommen sollten und angewiesen werden, diesen jederzeit mit sich zu führen und allen anderen Ärzten und medizinischen Fachkräften, von denen sie behandelt werden, und auch dem Laborpersonal, das die Blutgerinnungstests durchführt, vorzuzeigen;
- Erinnerung, alle Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Emicizumab in Verbindung stehen, zu melden.

Das Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen sollte folgende Elemente enthalten:

- Packungsbeilage
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- **Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen** sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:
 - Was ist Emicizumab, wie wurde Emicizumab untersucht, und wie wird Emicizumab angewendet;
 - Warnhinweis zu den Risiken, die bei der gleichzeitigen Anwendung von Bypassing-Präparaten und Hemlibra bestehen und Hinweis, bei Erhalt von aPCC, während ihnen Hemlibra verschrieben wurde oder sie Hemlibra erhalten, dies mit ihrem Arzt zu besprechen;
 - Beschreibung der Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsbedenken und Erinnerung an die Bedeutung, die Anwendung von Hemlibra und aPCC umgehend zu beenden und ihren behandelnden Arzt zu informieren, wenn folgende Symptome auftreten:
 - Zerstörung von roten Blutkörperchen (TMA)
 - Blutgerinnsel (Thromboembolie)

- Information, dass ihnen ein Patientenpass ausgehändigt werden sollte und Erinnerung, diesen immer bei sich zu tragen und dem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, von dem sie behandelt werden;
- Information zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Blutgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit beeinflussen und zur Bedeutung, den Patientenpass dem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, von dem sie behandelt werden und dem Laborpersonal, das die Blutgerinnungstests durchführt;
- Erinnerung, jegliche Nebenwirkungen an Ihren behandelnden Arzt zu melden.

Das Schulungsmaterial für Laborpersonal sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für Laborpersonal
- **Der Leitfaden für Laborpersonal** sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:
 - Chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation von Emicizumab;
 - Informationen zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Laborgerinnungstests, die während der Prophylaxe mit Emicizumab die Zuverlässigkeit beeinflussen und den zugrundeliegenden hämostatischen Zustand des Patienten nicht korrekt widerspiegeln. Warnhinweis, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII-Hemmkörpertiter zu messen;
 - Informationen zu Assays und Methoden, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden und verwendet werden können, um Koagulationsparameter während der Behandlung zu bewerten, mit spezifischer Beachtung des chromogenen Faktor-VIII-Aktivitäts-Tests;
 - Auflistung der Labortests, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden;
 - Empfehlung, dass der Laborverantwortliche sich an den behandelnden Arzt wenden sollte, um abnormale Testergebnisse zu besprechen.

Der Patientenpass sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

- Anweisung an Patienten, den Patientenpass zu jeder Zeit, einschließlich Notfallsituationen, bei sich zu tragen und ihn bei Arztbesuchen, Klinikaufenthalten, gegenüber Pflegepersonal, Laborpersonal oder Apothekern vorzuzeigen, um über ihre Behandlung mit Emicizumab und die Risiken zu informieren;
- Information über schwerwiegende, lebensbedrohliche thromboembolische Ereignisse oder TMA-Ereignisse, die bei gleichzeitiger Anwendung mit Emicizumab und aPCC bei Patienten unter Prophylaxe mit Emicizumab beobachtet wurden;
- Anweisung zur gleichzeitigen Anwendung von Bypassing-Präparaten und Emicizumab und Dosierungsempfehlungen für Patienten, die eine Behandlung mit Bypassing-Präparaten im perioperativen Setting benötigen;
- Warnhinweis zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Laborgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit beeinflussen und Information, dass Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, nicht von Emicizumab beeinflusst werden und zur Bewertung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden können, mit spezifischen Aspekten für chromogene FVIII-Assays;
- Kontaktinformationen des Facharztes, der dem Patienten Emicizumab verschrieben hat.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 0,4 ml enthält 12 mg Emicizumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.

Für Belgien und Luxemburg: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
12 mg/0,4 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

hemlibra 12 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

12 mg/0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 30 mg Emicizumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.

Für Belgien und Luxemburg: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
30 mg/1 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

hemlibra 30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 0,4 ml enthält 60 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.

Für Belgien und Luxemburg: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
60 mg/0,4 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

hemlibra 60 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 mg/0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 0,7 ml enthält 105 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.

Für Belgien und Luxemburg: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
105 mg/0,7 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

hemlibra 105 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

105 mg/0,7 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 150 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.

Für Belgien und Luxemburg: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
150 mg/1 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

hemlibra 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 300 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.

Für Belgien und Luxemburg: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
300 mg/2 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

hemlibra 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

300 mg/2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung Emicizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Gebrauchsinformation wird Ihr Arzt Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, über die Sie Bescheid wissen müssen. Tragen Sie diesen Patientenpass zu jeder Zeit bei sich.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Hemlibra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten?
3. Wie ist Hemlibra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hemlibra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanleitung

1. Was ist Hemlibra und wofür wird es angewendet?

Was ist Hemlibra?

Hemlibra enthält den Wirkstoff Emicizumab, der zur Arzneimittelgruppe der monoklonalen Antikörper gehört. Monoklonale Antikörper sind eine Art Eiweiß (Protein), das Zielstrukturen im Körper erkennt und daran bindet.

Wofür wird Hemlibra angewendet?

Hemlibra ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A (erblicher Faktor-VIII-Mangel) in allen Altersgruppen angewendet wird, die

- Faktor-VIII-Hemmkörper aufweisen
- keine Faktor-VIII-Hemmkörper aufweisen, und
 - eine schwere Erkrankung haben (der Faktor-VIII-Blutwert ist kleiner als 1 %)
 - eine mittelschwere Erkrankung (der Faktor-VIII-Blutwert ist zwischen 1 % und 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp haben.

Hämophilie A ist eine Erbkrankheit, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird, einer wichtigen Substanz, die zur Gerinnung des Blutes und zum Stillen von Blutungen benötigt wird.

Das Arzneimittel verhindert Blutungen und reduziert Blutungsepisoden bei Menschen mit dieser Erkrankung.

Einige Patienten mit Hämophilie A können Faktor-VIII-Hemmkörper (Antikörper gegen Faktor VIII) bilden, die die Faktor-VIII-Ersatztherapie unwirksam machen.

Wie wirkt Hemlibra?

Hemlibra stellt die Funktion des fehlenden aktivierten Faktors VIII wieder her, der für eine effektive Blutgerinnung benötigt wird. Da sich die Struktur von Hemlibra von der Struktur von Faktor VIII unterscheidet, wird Hemlibra durch Faktor-VIII-Hemmkörper nicht beeinträchtigt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten?

Hemlibra darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Emicizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie Hemlibra anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es ist sehr wichtig, dass Sie sich vor Beginn der Behandlung mit Hemlibra von Ihrem Arzt erklären lassen, wie Sie Bypassing-Präparate (Arzneimittel, die die Blutgerinnung unterstützen, aber anders funktionieren als Faktor VIII) anwenden dürfen. Das ist wichtig, da die Behandlung mit Bypassing-Präparaten möglicherweise angepasst werden muss, während Sie Hemlibra erhalten. Zu den Bypassing-Präparaten gehören beispielsweise aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) und rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa). Schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen können auftreten, wenn aPCC bei Patienten angewendet wird, die ebenfalls Hemlibra erhalten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung von aPCC während der Behandlung mit Hemlibra

- **Vernichtung der roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie)**
 - Dies ist eine schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung.
 - Bei dieser Krankheit ist die innere Wandschicht der Blutgefäße beschädigt und es können sich Blutgerinnsel in kleinen Blutgefäßen bilden. In einigen Fällen kann dies zur Schädigung der Nieren und/oder anderer Organe führen.
 - Vorsicht ist geboten, wenn bei Ihnen ein hohes Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung besteht (wenn Sie diese Erkrankung in der Vergangenheit hatten oder ein Familienmitglied daran erkrankt war), oder wenn Sie Arzneimittel anwenden, die das Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung erhöhen, wie z. B. Ciclosporin, Chinin oder Tacrolimus.
 - Es ist wichtig, dass Sie die Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie kennen, falls diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt (Auflistung der Symptome, siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Beenden Sie die Anwendung von Hemlibra und aPCC und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie feststellen.

- **Blutgerinnsel (Thromboembolie)**
 - In seltenen Fällen kann sich ein Blutgerinnsel in Blutgefäßen bilden und diese verschließen. Dies kann lebensbedrohlich sein.
 - Es ist wichtig, dass Sie die Symptome derartiger Blutgerinnsel kennen, falls sich diese bei Ihnen bilden (Auflistung der Symptome, siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Beenden Sie die Anwendung von Hemlibra und aPCC und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson Symptome von Blutgerinnseln in Blutgefäßen feststellen.

Sonstige wichtige Informationen zu Hemlibra

- **Bildung von Antikörpern (Immunogenität)**
 - Möglicherweise stellen Sie fest, dass Ihre Blutungen mit der Ihnen verschriebenen Dosis dieses Arzneimittels nicht kontrolliert werden können. Dies könnte auf die Bildung von Antikörpern gegen dieses Arzneimittel zurückzuführen sein.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson ein vermehrtes Auftreten von Blutungen feststellen. Ihr Arzt passt möglicherweise Ihre Behandlung an, wenn dieses Arzneimittel bei Ihnen nicht mehr wirksam ist.

Kinder unter 1 Jahr

Bei Kindern unter 1 Jahr ist das Blutsystem noch in Entwicklung. Wenn Ihr Kind jünger als 1 Jahr ist, darf Ihr Arzt Hemlibra nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich der Anwendung dieses Arzneimittels verordnen.

Anwendung von Hemlibra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

- Anwendung eines Bypassing-Präparates während der Behandlung mit Hemlibra
 - **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Hemlibra beginnen, und halten Sie sich sorgsam an seine Anweisungen, wann Sie ein Bypassing-Präparat verwenden und an welches Dosier- und Anwendungsschema Sie sich halten sollen.** Hemlibra erhöht die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparates niedriger ist als die bisherige Dosis vor Beginn der Behandlung mit Hemlibra.
 - Wenden Sie aPCC **nur dann an, wenn** keine andere Behandlung zur Verfügung steht. Wenn eine Behandlung mit aPCC notwendig wird und Sie das Gefühl haben, dass Sie insgesamt mehr als 50 Einheiten/kg aPCC benötigen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Weitere Informationen zur Anwendung von aPCC während einer Behandlung mit Hemlibra finden Sie im Abschnitt 2 unter „Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung von aPCC während der Behandlung mit Hemlibra“.
 - Trotz begrenzter Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Antifibrinolytika mit aPCC oder rFVIIa bei Patienten, die mit Hemlibra behandelt werden, sollten Sie wissen, dass bei der Anwendung von intravenösen Antifibrinolytika mit aPCC oder rFVIIa die Möglichkeit für das Auftreten von thrombotischen Ereignissen besteht.

Laboruntersuchungen

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, dass Sie Hemlibra anwenden, bevor getestet wird, wie gut Ihr Blut gerinnt. Einige Labortests funktionieren möglicherweise nicht ordnungsgemäß, wenn sich Hemlibra im Blut befindet, und liefern fehlerhafte Ergebnisse.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie müssen während und für mindestens 6 Monate nach der letzten Injektion mit Hemlibra eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Ihr Arzt wird den Nutzen, den Sie durch die Behandlung mit Hemlibra haben, mit den Risiken für Ihr Baby abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

3. Wie ist Hemlibra anzuwenden?

Hemlibra wird in Durchstechflaschen zur Einmalanwendung als gebrauchsfertige Lösung, die nicht verdünnt werden muss, zur Verfügung gestellt.

Ein Arzt, der für die Versorgung von Patienten mit Hämophilie ausgebildet ist, wird Ihre Behandlung mit Hemlibra einleiten. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung aufzeichnen

Schreiben Sie immer den Namen und die Chargenbezeichnung des Produktes auf, wenn Sie Hemlibra anwenden.

Welche Dosis ist anzuwenden?

Die Dosis von Hemlibra ist von Ihrem Körpergewicht abhängig. Ihr Arzt wird die Dosis (in mg) sowie die entsprechende zu injizierende Menge der Hemlibra Lösung (in ml) berechnen:

- Dosierungsschema für die Initialdosis (Woche 1 bis 4): Die Dosis beträgt 3 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts und ist einmal wöchentlich zu injizieren.
- Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): Die Dosis beträgt entweder 1,5 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts als einmal wöchentliche Injektion, 3 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts als Injektion alle 2 Wochen oder 6 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts als Injektion alle 4 Wochen.

Die Entscheidung, ob die Erhaltungsdosis 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen angewendet werden soll, sollte nach Rücksprache mit Ihrem Arzt und gegebenenfalls Ihrer Betreuungsperson getroffen werden.

Unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) **dürfen nicht** in einer einzelnen Spritze kombiniert werden, um das zu injizierende Gesamtvolumen zu erreichen.

Die bei jeder Injektion angewendete Menge von Hemlibra Lösung darf nicht mehr als 2 ml betragen.

Wie wird Hemlibra angewendet?

Wenn Sie sich Hemlibra selbst injizieren oder Ihre Betreuungsperson Ihnen Hemlibra injiziert, lesen Sie oder Ihre Betreuungsperson die Anweisungen in Abschnitt 7 „Gebrauchsanleitung“ aufmerksam durch und befolgen Sie diese.

- Hemlibra wird als Injektion unter die Haut (subkutan) gespritzt.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie Sie Hemlibra injizieren sollen.
- Nachdem Sie in die Injektion unterwiesen worden sind, können Sie sich das Arzneimittel zu Hause entweder selbst injizieren oder mit Hilfe Ihrer Betreuungsperson.
- Um die Nadel korrekt unter die Haut zu führen, bilden Sie an der gereinigten Injektionsstelle mit Ihrer freien Hand eine lockere Hautfalte. Das Bilden der Hautfalte ist wichtig, damit Sie unter die Haut (in das Fettgewebe) injizieren, aber nicht tiefer (in den Muskel). Eine Injektion in den Muskel kann unangenehm sein.

- Bei der Vorbereitung und während der Injektion muss alles sauber und keimfrei sein, d. h., Sie müssen unter „aseptischen Bedingungen“ injizieren. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie das geht.

In welche Körperstelle wird Hemlibra injiziert?

- Ihr Arzt wird Ihnen zeigen, welche Bereiche Ihres Körpers für die Injektion von Hemlibra geeignet sind.
- Die empfohlenen Injektionsstellen sind der vordere Bauchbereich (Unterbauch), die äußeren Oberarme und die Vorderseite der Oberschenkel. Verwenden Sie für die Injektion nur die empfohlenen Körperstellen.
- Verwenden Sie für die Injektion jedes Mal eine andere Stelle.
- Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist oder wo sich Leberflecken oder Narben befinden.
- Während der Behandlung mit Hemlibra sollte für alle anderen Arzneimittel, die unter die Haut injiziert werden, ein anderer Bereich gewählt werden.

Verwendung von Spritzen und Nadeln

- Es werden eine Spritze, eine Transferradel mit einem 5 Mikrometer-Filter oder ein Durchstechflaschenadapter mit einem 5 Mikrometer-Filter und eine Injektionsnadel verwendet, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufzuziehen und unter die Haut zu injizieren.
- Spritzen, Transferradeln mit Filter oder Durchstechflaschenadapter mit Filter und Injektionsnadeln gehören nicht zum Lieferumfang dieser Packung. Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 6 unter „Was Sie für die Anwendung von Hemlibra benötigen und nicht in dieser Packung finden“.
- Verwenden Sie für jede Injektion immer eine neue Injektionsnadel und entsorgen Sie die Injektionsnadel nach einmaligem Gebrauch.
- Verwenden Sie eine 1-ml-Spritze für eine Injektion von bis zu 1 ml Hemlibra Lösung.
- Verwenden Sie eine 2- bis 3-ml-Spritze für eine Injektion von mehr als 1 ml und bis zu 2 ml Hemlibra Lösung.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Hemlibra kann bei Jugendlichen und Kindern aller Altersstufen angewendet werden.

- Ein Kind kann sich das Arzneimittel selbst injizieren, vorausgesetzt, dass der Arzt des Kindes und die Eltern/die Betreuungsperson zustimmen. Bei Kindern unter 7 Jahren wird die Selbstinjektion nicht empfohlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Hemlibra angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Hemlibra angewendet haben als vorgesehen, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, denn es besteht das Risiko, dass Nebenwirkungen wie Blutgerinnsel auftreten. Wenden Sie Hemlibra immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra vergessen haben

- Wenn Sie die geplante Injektion vergessen haben, holen Sie die versäumte Dosis so bald wie möglich vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis nach. Fahren Sie dann mit den Injektionen gemäß Dosierungsschema fort. Wenden Sie nicht zwei Dosen am gleichen Tag an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Hemlibra nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra abbrechen, sind Sie wahrscheinlich nicht mehr vor Blutungen geschützt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen nach Anwendung von aPCC während der Behandlung mit Hemlibra

Brechen Sie die Anwendung von Hemlibra und aPCC ab und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson folgende Nebenwirkungen bemerken:

- **Vernichtung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie):**
 - Verwirrtheit, Schwäche, Schwellung von Armen und Beinen, Gelbfärbung von Haut und Augen, unspezifische Bauch- oder Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder vermindertes Wasserlassen - diese Symptome können Zeichen für eine thrombotische Mikroangiopathie sein.
- **Blutgerinnsel (Thromboembolie):**
 - Schwellung, Wärme, Schmerzen oder Rötung - diese Symptome können Zeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene sein, die sich nahe an der Hautoberfläche befindet.
 - Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl im Gesicht, Augenschmerzen oder -schwellung, Sehstörungen - diese Symptome können Zeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene hinter Ihrem Auge sein.
 - Schwarzfärbung der Haut - dieses Symptom kann ein Zeichen für eine schwere Hautgewebeschädigung sein.

Andere Nebenwirkungen bei der Anwendung von Hemlibra

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Reaktionen an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wird (Rötung, Jucken, Schmerzen)
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber
- Muskelschmerzen
- Durchfall
- Juckender Ausschlag oder Quaddeln (Nesselsucht)
- Hautausschlag

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Vernichtung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie)
- Blutgerinnsel in einer Vene hinter dem Auge (Thrombose des Sinus cavernosus)
- Schwere Hautgewebeschädigung (Hautnekrose)
- Blutgerinnsel in einer Vene in der Nähe der Hautoberfläche (oberflächliche Thrombophlebitis)
- Hinweis auf ein Angioödem: Geschwollenes Gesicht, geschwollene Zunge und/oder geschwollener Rachen und/oder Schluckbeschwerden, oder Quaddeln, in Verbindung mit Atembeschwerden
- Ausbleiben der Wirkung oder vermindertes Ansprechen auf die Behandlung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Hemlibra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Die gesamte Aufbewahrungszeit des Arzneimittels bei Raumtemperatur darf 7 Tage nicht überschreiten.

Entsorgen Sie Durchstechflaschen, die länger als 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden oder Temperaturen über 30 °C ausgesetzt waren.

Verwenden Sie Hemlibra sofort, nachdem Sie die Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen haben. Bewahren Sie Spritzen mit Lösung nicht im Kühlschrank auf.

Überprüfen Sie das Arzneimittel vor der Anwendung auf Schwebeteilchen und/oder eine Verfärbung. Die Lösung sollte farblos bis hellgelb aussehen. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn es trüb oder farblich verändert aussieht oder sichtbare Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie jegliche nicht verwendete Lösung ordnungsgemäß. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hemlibra enthält

- Der Wirkstoff ist: Emicizumab. Jede Durchstechflasche mit Hemlibra enthält 12 mg (0,4 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml) oder 30 mg (1 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml) Emicizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Hemlibra aussieht und Inhalt der Packung

Hemlibra ist eine Injektionslösung. Die Lösung ist farblos bis hellgelb.

Jede Packung Hemlibra enthält 1 Durchstechflasche aus Glas.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Was Sie für die Anwendung von Hemlibra benötigen und nicht in dieser Packung finden

Sie benötigen eine Spritze, eine Transfernadel mit Filter oder einen Durchstechflaschenadapter mit Filter und eine Injektionsnadel, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufzuziehen und unter die Haut zu injizieren (siehe Abschnitt 7 „Gebrauchsanleitung“).

Spritzen

- **1-ml-Einmal-Spritze:** Durchsichtige Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,01-ml-Schritten **oder**
- **2- bis 3-ml-Einmal-Spritze:** Transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,1-ml-Schritten.

Hinweis: Spritzen mit Kolben mit geringem Totvolumen (LDS - *Low Dead Space*) sind anzuwenden, wenn ein Durchstechflaschenadapter mit Filter verwendet wird.

Transfergeräte und Nadeln

- **Transfernadel mit Filter:** Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, Größe 18 G, Länge 35 mm (1½“), mit einem 5 Mikrometer-Filter und vorzugsweise mit halbstumpfer Spitze **oder**
- **Durchstechflaschenadapter mit Filter:** Polypropylen mit Luer-Lock™-Anschluss, mit 5 Mikrometer-Filter, passend für 15 mm Flaschenhalsaußendurchmesser **und**
- **Injektionsnadel:** Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, Größe 26 G (zulässiger Bereich: 25 - 27 G), Länge vorzugsweise 9 mm (3/8“) oder maximal 13 mm (1/2“), vorzugsweise einschließlich Nadelschutzsystem.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. O.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Frankreich

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

7. Gebrauchsanleitung

Transfernadel mit Filter

Option

(Zum Transfer des Arzneimittels aus der Durchstechflasche in die Spritze)



Gebrauchsanleitung

Hemlibra

Injektion

Einzeldosis-Durchstechflasche(n)

Lesen Sie die Gebrauchsanleitung aufmerksam durch und befolgen Sie alle Anweisungen, bevor Sie Hemlibra injizieren. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen die notwendigen Vorbereitungen, die richtige Dosierung und die passende Injektionstechnik zeigen, bevor Sie Hemlibra erstmals selbst anwenden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fragen haben.

Wichtige Informationen:

Verwenden Sie diese Anleitung nicht, wenn Sie einen Durchstechflaschenadapter verwenden, um Hemlibra aus der Durchstechflasche aufzuziehen.

Diese Anleitung ist nur für den Gebrauch mit der Transfernadel bestimmt.

- Injizieren Sie **weder** sich selbst **noch** jemand anderem, bevor Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal darin unterwiesen wurden.
- Überzeugen Sie sich, dass die Bezeichnung Hemlibra auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche steht.
- Lesen Sie das Etikett, bevor Sie die Durchstechflasche anbrechen. Überzeugen Sie sich, dass das Arzneimittel die richtige Stärke hat, damit Sie die Dosis anwenden können, die Ihnen verordnet wurde. Sie brauchen eventuell mehr als eine Durchstechflasche, um sich selbst die richtige Gesamtdosis zu injizieren.
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche. **Verwenden Sie das Produkt nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- **Verwenden Sie die Durchstechflasche nur einmal.** Nachdem Sie Ihre Dosis injiziert haben, entsorgen Sie die nicht verwendete Hemlibra Lösung mit der Durchstechflasche. Heben Sie keine Reste des Arzneimittels in der Durchstechflasche für den späteren Gebrauch auf.
- **Verwenden Sie nur Spritzen, Transfernadeln und Injektionsnadeln, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.**
- **Verwenden Sie Spritzen, Transfernadeln und Injektionsnadeln nur einmal. Entsorgen Sie alle gebrauchten Kappen, Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln.**
- Wenn Ihre verordnete Dosis mehr als 2 ml beträgt, benötigen Sie mehr als eine subkutane Injektion mit Hemlibra. Besprechen Sie die Vorgehensweise für die Injektionen mit Ihrem

Arzt.

- Injizieren Sie Hemlibra unter die Haut.

Aufbewahrung von Hemlibra Durchstechflaschen:

- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Kühlschrank auf (2 °C bis 8 °C). **Nicht** einfrieren.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Originalumkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Die gesamte Aufbewahrungszeit des Arzneimittels außerhalb des Kühlschranks und bei Raumtemperatur darf 7 Tage nicht überschreiten.
- Entsorgen Sie Durchstechflaschen, die länger als 7 Tage bei Raumtemperatur oder die bei Temperaturen über 30 °C aufbewahrt wurden.
- Bewahren Sie die Durchstechflaschen für Kinder unzugänglich auf.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank und lassen Sie die Lösung Raumtemperatur (unter 30 °C) annehmen, bevor Sie mit der Vorbereitung der Injektion beginnen.
- Durchstechflasche **nicht schütteln**.

Aufbewahrung von Spritzen und Nadeln:

- Halten Sie Transfernadel, Injektionsnadel und Spritze trocken.
- Bewahren Sie die Transfernadel, Injektionsnadel und Spritze für Kinder unzugänglich auf.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial überprüfen:

- Tragen Sie alle unten genannten Verbrauchsmaterialien zusammen, um die Injektion vorzubereiten und zu verabreichen.
- **Überprüfen** Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton, dem Etikett der Durchstechflasche und auf den unten genannten Verbrauchsmaterialien. **Verwenden Sie** die Produkte **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- **Verwenden Sie** die Durchstechflasche **nicht**, wenn:
 - das Arzneimittel trüb oder verfärbt aussieht.
 - das Arzneimittel Schwebeteilchen enthält.
 - die Kappe auf dem Gummistopfen fehlt.
- Überprüfen Sie die Verbrauchsmaterialien auf Beschädigung. **Verwenden Sie die Produkte nicht**, wenn sie beschädigt erscheinen oder zu Boden gefallen sind.
- Legen Sie die Verbrauchsmaterialien auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Arbeitsfläche.

**Im Umkarton
enthalten:**

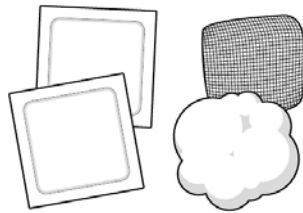


- **Durchstechflasche mit Arzneimittel**



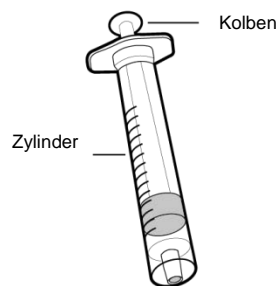
- **Hemlibra® Gebrauchsanleitung**

**Nicht im Umkarton
enthalten:**

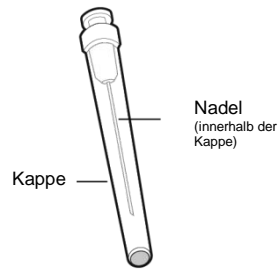


- **Alkoholtupfer**
Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche einen neuen Alkoholtupfer verwenden.

- **Verbandsmull**
- **Wattepad**

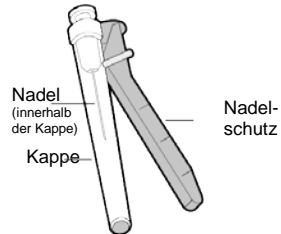


- **Spritze**
- Verwenden Sie für die Injektion bis zu 1 ml eine **1-ml-Einmal-Spritze**.
- Verwenden Sie für die Injektion zwischen 1 ml und 2 ml eine **2-ml- oder 3-ml-Einmal-Spritze**.
- **Hinweis:** Verwenden Sie **keine** 2-ml- oder 3-ml-Spritze für Dosen bis zu 1 ml.



- **18 G Transfernadel mit 5 Mikrometer-Filter**
Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche eine neue Transfernadel verwenden.

- Verwenden Sie die Transfernadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels.



- **Injektionsnadel mit Nadelschutzsystem** (zur Injektion von Arzneimitteln verwendet)

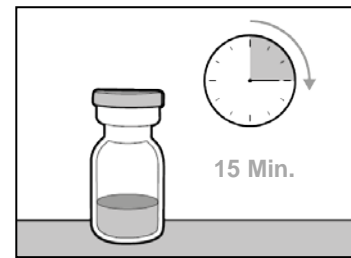
- Verwenden Sie die Injektionsnadel **nicht** zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche.



- **Kanülensammelbox**

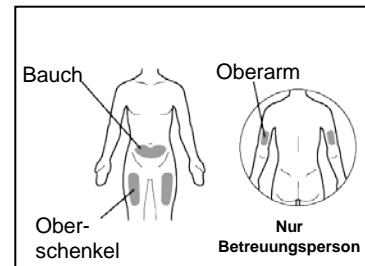
Vorbereitung:

- Stellen Sie die Durchstechflasche(n) vor der Anwendung für etwa 15 Minuten auf eine saubere, ebene Oberfläche ohne direkte Sonneneinstrahlung, damit sie Raumtemperatur annehmen kann/können.
- Versuchen Sie **nicht**, die Durchstechflasche auf andere Weise zu erwärmen.
- **Waschen Sie Ihre Hände** gründlich mit Wasser und Seife.



Injektionsstelle wählen und vorbereiten:

- Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer.
- Lassen Sie die Haut etwa 10 Sekunden lang trocknen, **ohne** die gereinigte Stelle vor der Injektion zu berühren, Luft zu fächeln oder darauf zu blasen.



Für die Injektion können Sie folgende Stellen nutzen:

- Oberschenkel (Vorderseite und Mitte).
- Bauch, außer 5 cm rund um den Bauchnabel.
- Außenseite der Oberarme (nur, wenn eine Betreuungsperson die Injektion verabreicht).
- Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion. Halten Sie dabei mindestens 2,5 Zentimeter Abstand von einer zuletzt gewählten Injektionsstelle.
- Injizieren Sie **nicht** in Stellen, die durch einen Gürtel oder Hosenbund gereizt werden könnten.
- Injizieren Sie **nicht** in Leberflecken, Narben, blaue Flecken oder Bereiche, an denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.

Spritze für die Injektion vorbereiten:

- Die Injektion muss unverzüglich gegeben werden, nachdem die Spritze aufgezogen wurde.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten unter die Haut injiziert werden.
- Berühren Sie **keine** ausgepackten Nadeln und legen Sie sie nicht auf einer Oberfläche ab, nachdem die Kappe entfernt wurde.
- Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn die Nadel irgendeine Fläche berührt hat.

Wichtige Information nach der Injektion:

- **Wenn sich Blutstropfen an der Injektionsstelle sammeln, drücken Sie mindestens 10 Sekunden lang einen sterilen Wattepad oder Verbandsmull auf die Injektionsstelle, bis die Blutung gestillt ist.**
- Wenn sich ein blauer Fleck bildet (kleine Blutung unter der Haut), können Sie auch ein Kühlkissen mit leichtem Druck auf die Stelle halten. Wenn die Blutung nicht aufhört, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Die Injektionsstelle nach der Injektion **nicht** reiben.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen:

Wichtig: Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.

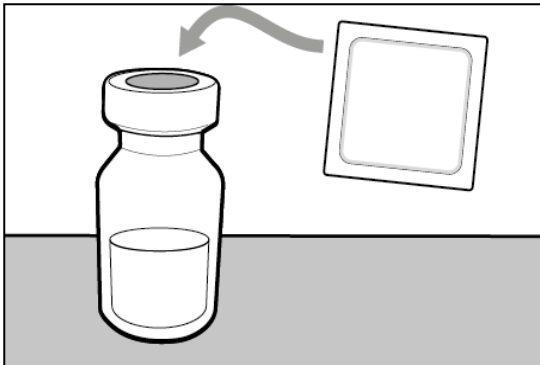
- **Entsorgen Sie alle gebrauchten Kappen, Durchstechflaschen, Nadeln und Spritzen in einer durchstechsisichen Kanülensammelbox.**
- Entsorgen Sie Ihre gebrauchten Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Werfen Sie einzelne Kappen, Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln **keinesfalls** in Ihren Haushaltsabfall.
- Wenn Sie keine Kanülensammelbox haben, verwenden Sie einen Haushaltsbehälter,
 - der dicke Kunststoffwände hat.
 - der sich mit einem durchstechsisichen Deckel sicher verschließen lässt, sodass die spitzen/scharfen Gegenstände nicht herausfallen können.
 - der während der Verwendung sicher und aufrecht steht.
 - aus dem keine Flüssigkeit austreten kann.
 - der angemessen mit einem Warnhinweis für gefährlichen Abfall im Behälter versehen ist.
- Wenn Ihre Kanülensammelbox fast voll ist, befolgen Sie die geltenden Vorschriften, um Ihre Kanülensammelbox ordnungsgemäß zu entsorgen.
- Entsorgen Sie eine gebrauchte Kanülensammelbox **nicht** in Ihrem Haushaltsabfall, es sei denn, die geltenden Vorschriften lassen dies zu. Sie dürfen Ihre gebrauchte Kanülensammelbox **nicht** wiederverwenden.

1. Vorbereitung

Schritt 1. Kappe von der Durchstechflasche abnehmen und Oberteil reinigen

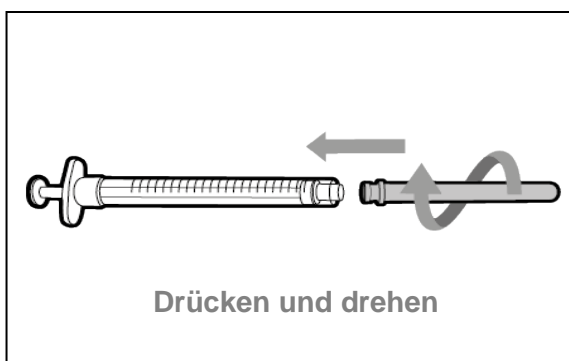


- Nehmen Sie die Kappe von der/den Durchstechflasche(n) ab.
- Entsorgen Sie die Kappe(n) der Durchstechflasche(n) in einer Kanülensammelbox.

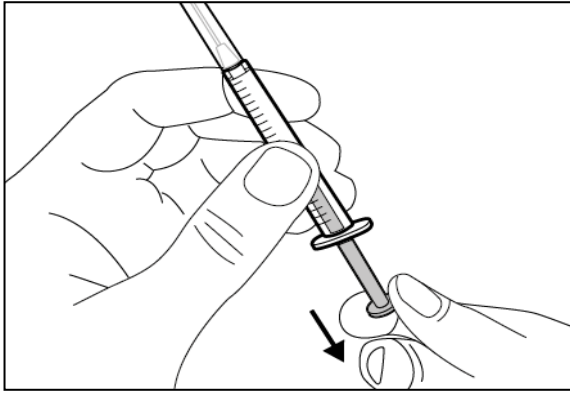


- Wischen Sie die Oberfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche(n) mit einem Alkoholtupfer ab.

Schritt 2. Transfernadel mit Filter auf die Spritze aufsetzen

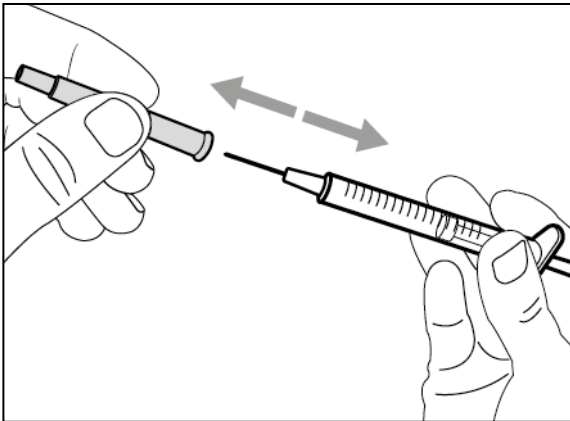


- **Setzen Sie die Transfernadel mit Filter** auf die Spritze auf und **drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn**, bis sie vollständig einrastet.



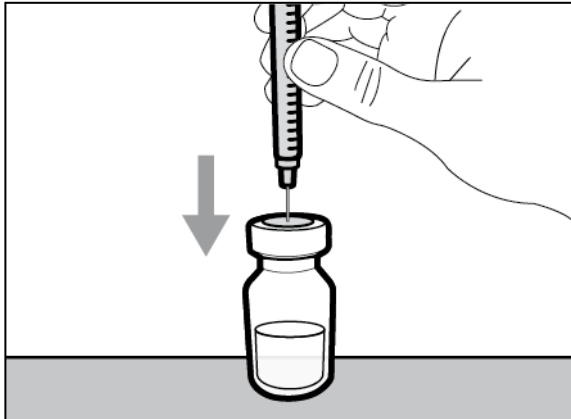
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um Luft in der gleichen Menge wie der verordneten Dosis in die Spritze einzuziehen.

Schritt 3. Kappe von der Transfernadel abziehen

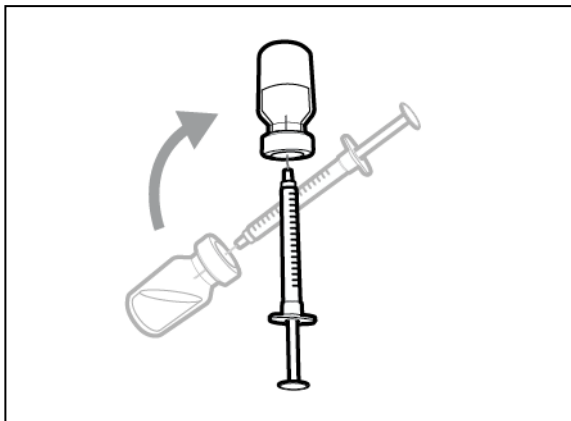


- Halten Sie die Spritze so am Zylinder fest, dass die Transfernadel nach oben zeigt.
- Ziehen Sie die Kappe vorsichtig senkrecht und vom Körper weg von der Transfernadel ab. **Werfen Sie die Kappe nicht weg. Legen Sie die Kappe der Transfernadel auf einer sauberen, ebenen Oberfläche ab.** Sie brauchen die Kappe, um sie nach dem Aufziehen des Arzneimittels wieder auf die Transfernadel aufsetzen zu können.
- **Berühren Sie** die Nadelspitze nicht oder legen Sie sie **nicht** auf einer Oberfläche ab, nachdem die Nadelkappe abgenommen wurde.

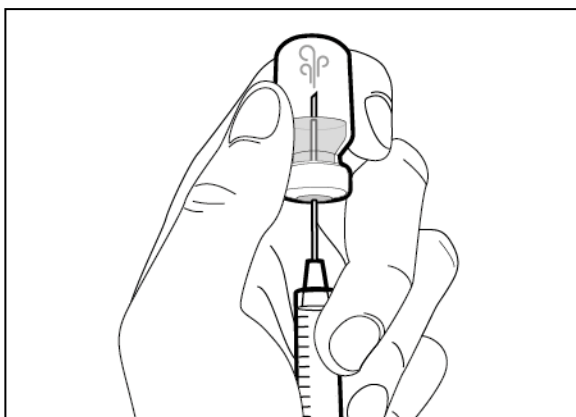
Schritt 4. Luft in die Durchstechflasche injizieren



- Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche und stechen Sie die Spritze mit der Transfernadel senkrecht durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche.

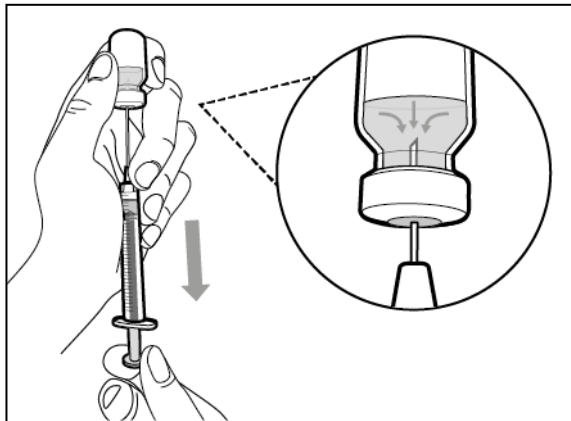


- Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und drehen Sie diese auf den Kopf.



- Drücken Sie mit nach oben gerichteter Nadel den Spritzenkolben nach oben, um die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche **oberhalb des Arzneimittels** zu injizieren.
- Halten Sie den Finger weiterhin auf den Spritzenkolben gedrückt.
- Injizieren Sie **keine** Luft direkt in das Arzneimittel, da sich dadurch Luftblasen oder Schaum im Arzneimittel bilden können.

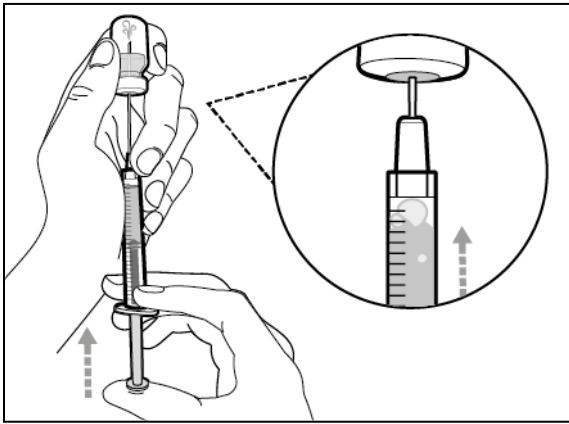
Schritt 5. Arzneimittel in die Spritze übertragen



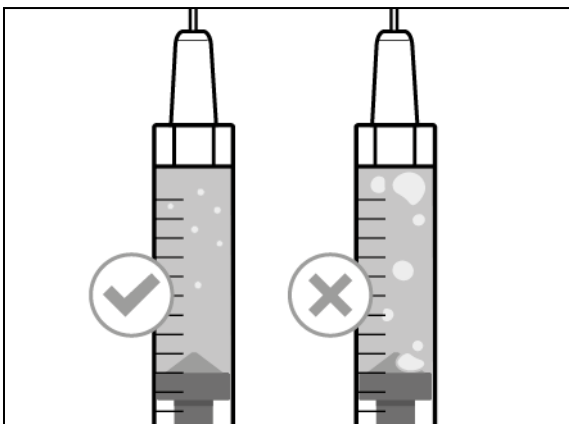
- Ziehen Sie die Spitze der Nadel zurück, bis sie sich **innerhalb des Arzneimittels** befindet.
- Halten Sie die Spritze aufrecht und ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um **die Spritze mit einer größeren Menge des Arzneimittels** als der verordneten Dosis zu **befüllen**.
- **Halten Sie den Kolben fest**, um sicherzustellen, dass er nicht in den Spritzenkörper zurückgezogen wird.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

Wichtig: Wenn Ihre verordnete Dosis größer ist als die Arzneimittelmenge in der Durchstechflasche, **ziehen Sie die gesamte Arzneimittelmenge auf** und fahren Sie nun mit dem Abschnitt „**Durchstechflaschen kombinieren**“ fort.

Schritt 6. Luftblasen entfernen




- Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und **prüfen Sie die Spritze auf größere Luftblasen**. Bei großen Luftblasen könnte eine zu geringe Dosis verabreicht werden.



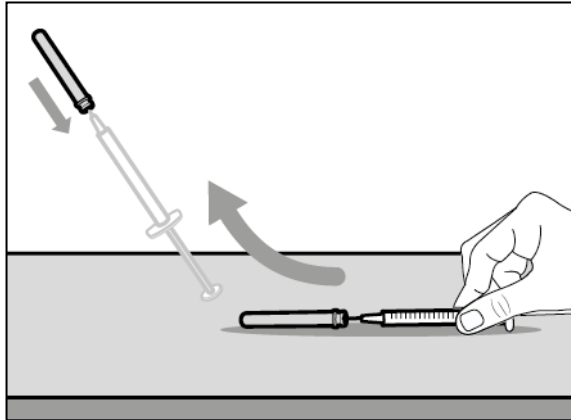
- **Entfernen Sie größere Luftblasen**, indem Sie mit dem Finger vorsichtig gegen den Spritzenzylinder **klopfen**, bis die Luftblasen in der Spritze nach oben steigen. Schieben Sie die Spitze der Nadel **bis oberhalb des Arzneimittels** und drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu entfernen.
- Wenn die Spritze nun das Arzneimittel in der genau verordneten Dosis oder weniger enthält, bewegen Sie die Nadelspitze wieder **in das Arzneimittel** und ziehen Sie den Kolben langsam heraus, bis sich **mehr** Arzneimittel in der Spritze befindet, als Sie für Ihre **verordnete Dosis** benötigen.
- Achten Sie darauf, dass Sie den Kolben nicht ganz aus der Spritze herausziehen.
- Wiederholen Sie die oben beschriebenen Schritte, bis alle größeren Luftblasen entfernt sind.

Hinweis: Achten Sie darauf, dass sich genügend Arzneimittel in der Spritze befindet, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren. Wenn Sie nicht das gesamte Arzneimittel entnehmen können, stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht hin, um das restliche Arzneimittel aufziehen zu können.

 Verwenden Sie die TransfERNadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels, da dies zu Schmerzen und Blutungen führen kann.

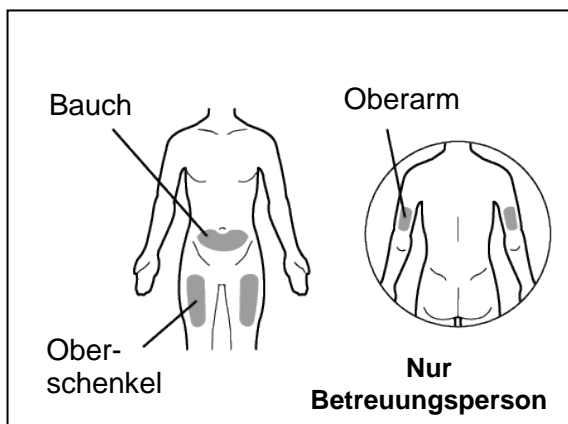
2. Injektion

Schritt 7. Kappe auf die Transfernadel aufsetzen



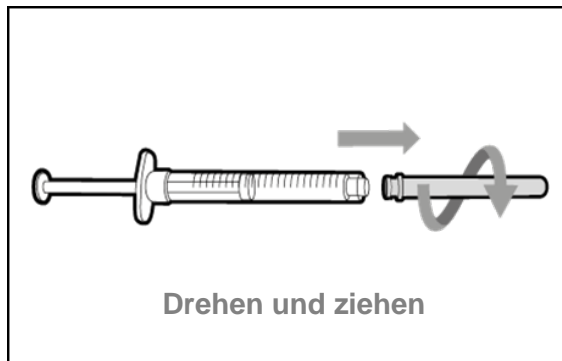
- Ziehen Sie die Spritze mit der Transfernadel aus der Durchstechflasche.
- **Schieben** Sie die Transfernadel **mit einer Hand** in die Kappe und **drehen** Sie die Nadel zum Aufsetzen der Kappe **nach oben**.
- Nachdem die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die Kappe der Transfernadel **mit einer Hand** auf die Spritze, bis sie vollständig eingerastet ist, damit Sie sich nicht versehentlich mit der Nadel verletzen.

Schritt 8. Injektionsstelle reinigen



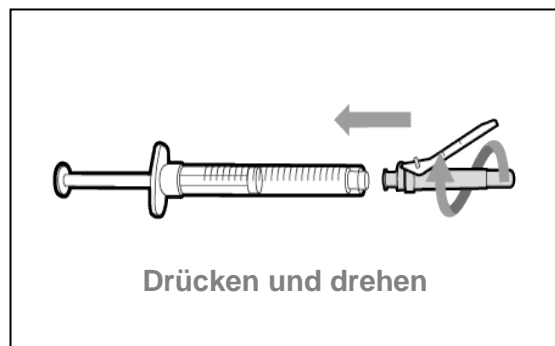
- Wählen Sie die Injektionsstelle und **reinigen** Sie sie mit einem Alkoholtupfer.

Schritt 9. Verwendete Transfernadel von der Spritze abnehmen



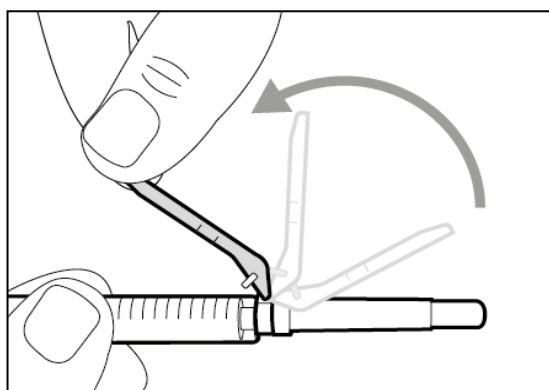
- Nehmen Sie die verwendete Transfernadel von der Spritze ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig abziehen.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Transfernadel in einer Kanülensammelbox.

Schritt 10. Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen



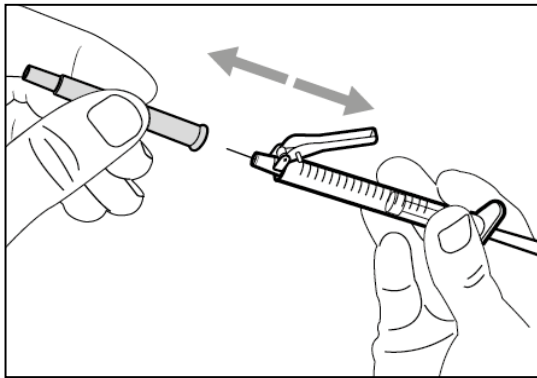
- Setzen Sie die Injektionsnadel auf die Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.

Schritt 11. Nadelschutz zurückziehen



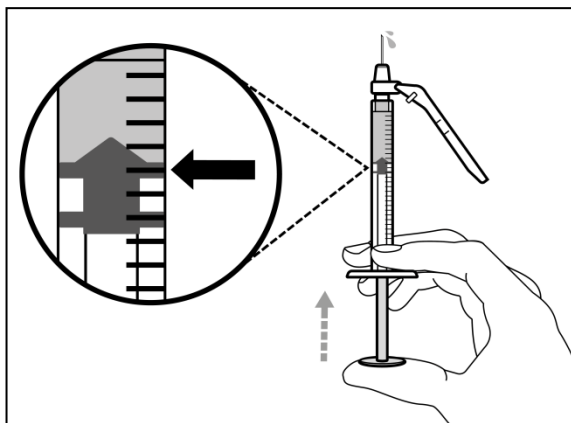
- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg **in Richtung** des Spritzenzylinders.

Schritt 12. Kappe von der Injektionsnadel abnehmen



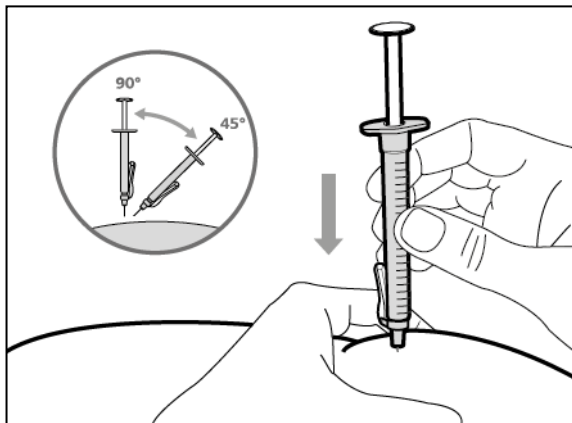
- Ziehen Sie die Kappe der Injektionsnadel **gerade** und **vorsichtig** von der Spritze ab.
- Entsorgen Sie die Kappe in einer Kanülensammelbox.
- Berühren Sie die Nadelspitze nicht und achten Sie darauf, dass die Spitze nicht in Kontakt mit Oberflächen kommt.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten injiziert werden.

Schritt 13. Kolben auf verordnete Dosis einstellen



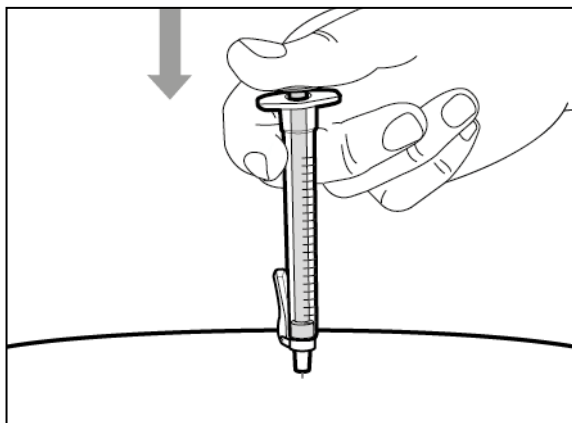
- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze, um die verordnete Dosis einzustellen.
- **Überprüfen Sie Ihre Dosierung** und achten Sie darauf, dass sich der obere Rand des Kolbens genau auf der Markierung der Spritze entsprechend Ihrer verordneten Dosis befindet.

Schritt 14. Subkutane Injektion (unter die Haut)



- Bilden Sie eine Hautfalte an der gewählten Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel vollständig in einem **Winkel von 45° bis 90°** rasch ein. Halten Sie die Spritze während des Einstechens **nicht** am Kolben fest und drücken Sie diesen nicht herunter.
- Halten Sie die Spritze in dieser Position und lassen Sie die Hautfalte los.

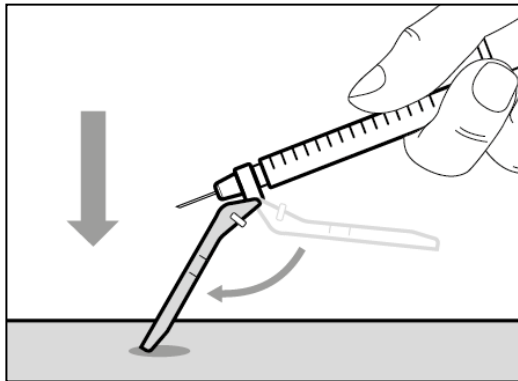
Schritt 15. Arzneimittel injizieren



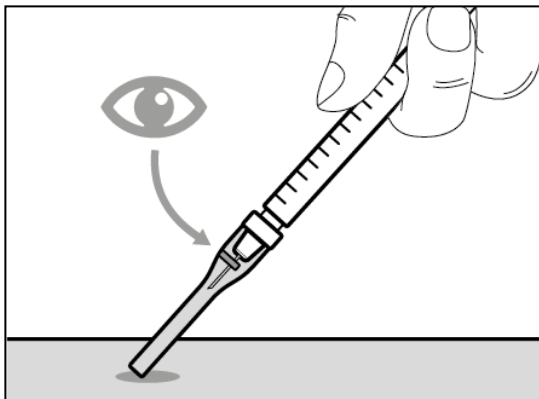
- Drücken Sie den Kolben vorsichtig komplett herunter und injizieren Sie langsam das gesamte Arzneimittel.
- Ziehen Sie die Nadel und die Spritze im gleichen Winkel aus der Injektionsstelle heraus, wie Sie sie eingeführt haben.

3. Entsorgung

Schritt 16. Nadel mit Nadelschutz abdecken

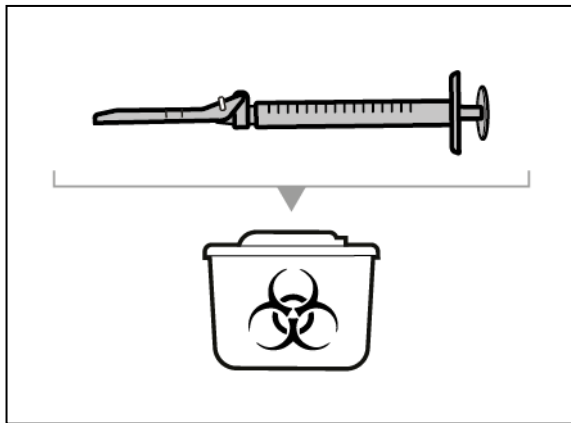


- Klappen Sie den Nadelschutz um 90° vom Spritzenzylinder weg.
- **Halten Sie die Spritze in einer Hand und drücken Sie den Nadelschutz** mit einer schnellen, kräftigen Bewegung gegen eine ebene Fläche, bis es „Klick“ macht.



- Wenn Sie kein „Klick“ hören, überprüfen Sie, ob die Nadel vollständig vom Nadelschutz abgedeckt ist.
- Lassen Sie Ihre Finger in jedem Fall hinter dem Nadelschutz und berühren Sie die Nadel nicht.
- Ziehen Sie die Injektionsnadel **nicht** ab.

Schritt 17. Spritze und Nadel entsorgen

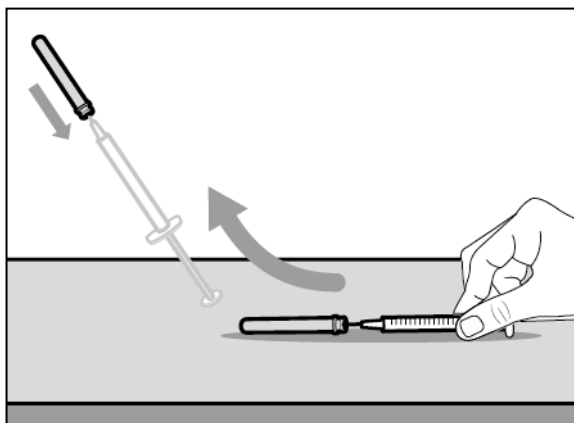


- Entsorgen Sie Ihre benutzten Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen“.
- Ziehen Sie die gebrauchte Injektionsnadel **nicht** von der Spritze ab.
- Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Injektionsnadel auf.
- **Wichtig:** Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.
- Entsorgen Sie benutzte Kappen, Durchstechflasche(n), Nadeln und Spritzen in einer Kanülensammelbox oder in einem durchstechtsicheren Behälter.

Durchstechflaschen kombinieren

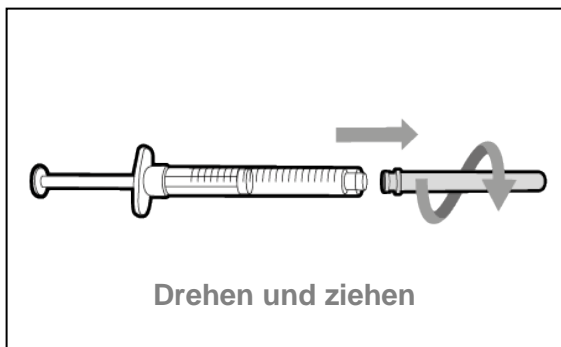
Wenn Sie mehr als 1 Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis anzuwenden, führen Sie die folgenden Schritte aus, nachdem Sie das Arzneimittel aus der ersten Durchstechflasche aufgezogen haben, wie in Schritt 5. beschrieben. Für jede Durchstechflasche ist eine neue Transfernadel zu verwenden.

Schritt A. Kappe auf die Transfernadel aufsetzen



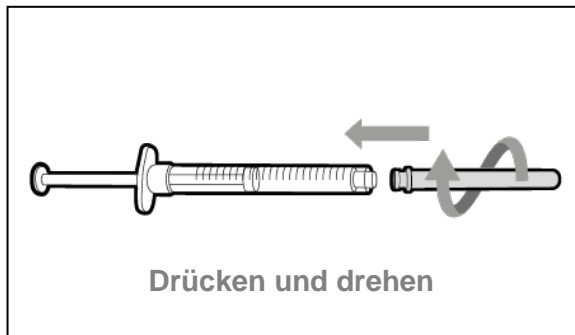
- Ziehen Sie die Spritze mit der Transfernadel aus der ersten Durchstechflasche.
- Schieben Sie die Transfernadel **mit einer Hand** in die Kappe und **drehen Sie** die Nadel zum Aufsetzen der Kappe **nach oben**.
- Nachdem die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die Kappe der Transfernadel **mit einer Hand** auf die Spritze, bis sie vollständig eingerastet ist, damit Sie sich nicht versehentlich mit der Nadel verletzen.

Schritt B. Verwendete Transfernadel von der Spritze abnehmen



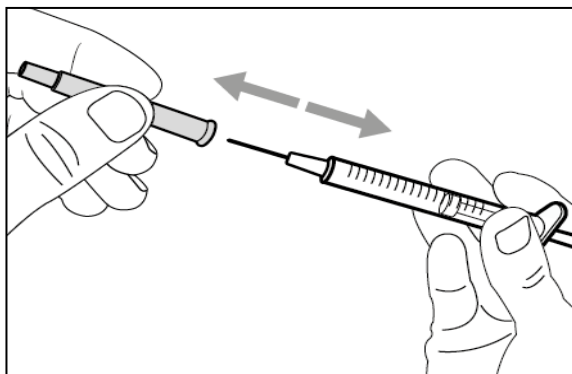
- Nehmen Sie die verwendete Transfernadel von der Spritze, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig abziehen.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Transfernadel in einer Kanülensammelbox.

Schritt C. Neue Transfernadel mit Filter auf die Spritze aufsetzen



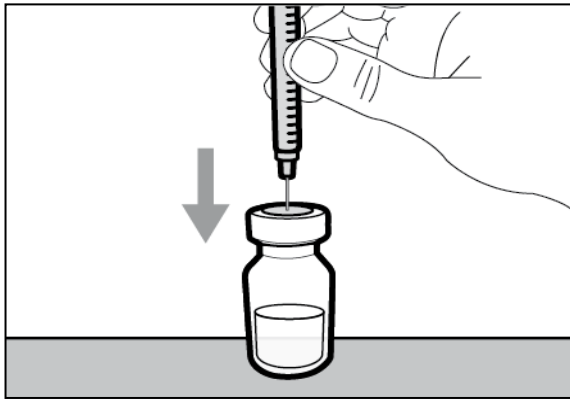
- Setzen Sie die **neue** Transfernadel auf die gleiche Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück und lassen Sie etwas Luft in die Spritze.

Schritt D. Kappe von der Transfernadel abziehen

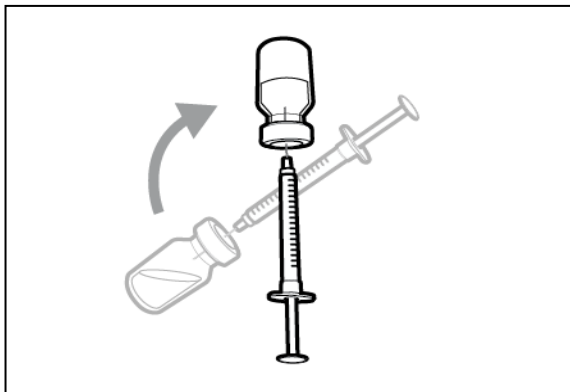


- Halten Sie die Spritze so am Zylinder fest, dass die Transfernadel nach oben zeigt.
- Ziehen Sie die Kappe vorsichtig senkrecht und vom Körper weg von der Transfernadel ab. **Werfen Sie die Kappe nicht weg.** Sie brauchen die Kappe, um sie nach dem Transfer des Arzneimittels wieder auf die Transfernadel aufsetzen zu können.
- **Berühren Sie die Nadelspitze nicht.**

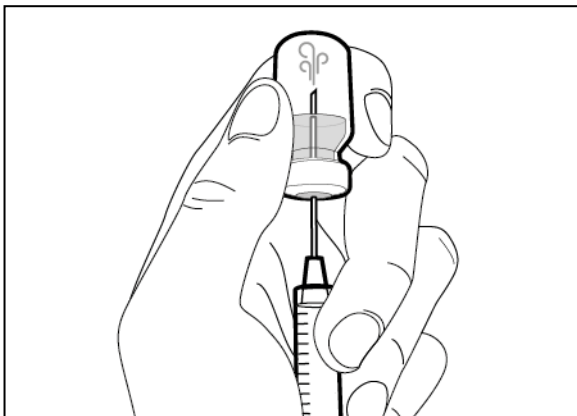
Schritt E. Luft in die Durchstechflasche injizieren



- Stellen Sie die neue Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche und stechen Sie die Spritze mit der neuen Transfernadel senkrecht durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche.

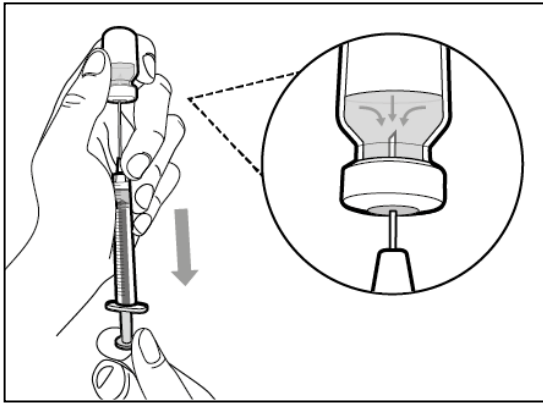


- Lassen Sie die Transfernadel in der Durchstechflasche und drehen Sie diese auf den Kopf.




- Injizieren Sie mit nach oben gerichteter Nadel die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche **oberhalb des Arzneimittels**.
- Halten Sie den Finger weiterhin auf den Spritzenkolben gedrückt.
- Injizieren Sie **keine** Luft direkt in das Arzneimittel, da sich dadurch Luftblasen oder Schaum im Arzneimittel bilden können.

Schritt F. Arzneimittel in die Spritze übertragen



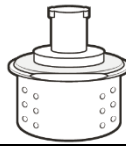
- Ziehen Sie die Spitze der Nadel zurück, bis sie sich **innerhalb des Arzneimittels** befindet.
- Halten Sie die Spritze aufrecht und ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um **die Spritze mit** einer größeren Menge des **Arzneimittels** als der verordneten Dosis zu **befüllen**.
- **Halten Sie den Kolben fest**, um sicherzustellen, dass er nicht in den Spritzenkörper zurückgezogen wird.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

Hinweis: Achten Sie darauf, dass sich genügend Arzneimittel in der Spritze befindet, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren. Wenn Sie nicht das gesamte Arzneimittel entnehmen können, stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht hin, um das restliche Arzneimittel aufziehen zu können.

 Verwenden Sie die Transfernadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels, da dies zu Schmerzen und Blutungen führen kann.

Wiederholen Sie die Schritte A bis F mit jeder weiteren Durchstechflasche, bis sich eine größere Menge des Arzneimittels in der Spritze befindet als Sie für Ihre verordnete Dosis benötigen. Nachdem Sie diesen Vorgang abgeschlossen haben, lassen Sie die Transfernadel in der Durchstechflasche und fahren Sie mit Schritt 6 „Luftblasen entfernen“ fort. Führen Sie anschließend alle weiteren Schritte aus.

Durchstechflaschenadapter mit Filter
Option
(Zum Transfer des Arzneimittels aus der Durchstechflasche in die Spritze)



Gebrauchsanleitung
Hemlibra
Injektion
Einzeldosis-Durchstechflasche(n)

Lesen Sie die Gebrauchsanleitung aufmerksam durch und befolgen Sie alle Anweisungen, bevor Sie Hemlibra injizieren. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen die notwendigen Vorbereitungen, die richtige Dosierung und die passende Injektionstechnik zeigen, bevor Sie Hemlibra erstmals selbst anwenden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fragen haben.

Wichtige Informationen:

Verwenden Sie diese Anleitung nicht, wenn Sie eine Transfer-Nadel verwenden, um Hemlibra aus der Durchstechflasche aufzuziehen.

Diese Anleitung ist nur für den Gebrauch mit dem Durchstechflaschenadapter bestimmt.

- Injizieren Sie **weder** sich selbst **noch** jemand anderem, bevor Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal darin unterwiesen wurden.
- Überzeugen Sie sich, dass die Bezeichnung Hemlibra auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche steht.
- Lesen Sie das Etikett, bevor Sie die Durchstechflasche anbrechen. Überzeugen Sie sich, dass das Arzneimittel die richtige Stärke hat, damit Sie die Dosis anwenden können, die Ihnen verordnet wurde. Sie brauchen eventuell mehr als eine Durchstechflasche, um sich selbst die richtige Gesamtdosis zu injizieren.
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche. **Verwenden Sie das Produkt nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- **Verwenden Sie die Durchstechflasche nur einmal.** Nachdem Sie Ihre Dosis injiziert haben, entsorgen Sie die nicht verwendete Hemlibra Lösung mit der Durchstechflasche. Heben Sie **keine** Reste des Arzneimittels in der Durchstechflasche für den späteren Gebrauch auf.
- **Verwenden Sie nur Spritzen, Durchstechflaschenadapter und Injektionsnadeln, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.**
- **Verwenden Sie Spritzen, Durchstechflaschenadapter und Injektionsnadeln nur einmal. Entsorgen Sie alle gebrauchten Kappen, Durchstechflasche(n), Spritzen und Nadeln.**
- Wenn Ihre verordnete Dosis mehr als 2 ml beträgt, benötigen Sie mehr als eine subkutane Injektion mit Hemlibra. Besprechen Sie die Vorgehensweise für die Injektionen mit Ihrem Arzt.
- Injizieren Sie Hemlibra unter die Haut.

Aufbewahrung von Hemlibra Durchstechflaschen:

- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Kühlschrank auf (2 °C bis 8 °C). **Nicht** einfrieren.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Originalumkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Die gesamte Aufbewahrungszeit des Arzneimittels außerhalb des Kühlschranks und bei Raumtemperatur darf 7 Tage nicht überschreiten.
- Entsorgen Sie Durchstechflaschen, die länger als 7 Tage bei Raumtemperatur oder die bei Temperaturen über 30 °C aufbewahrt wurden.
- Bewahren Sie Durchstechflaschen für Kinder unzugänglich auf.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank und lassen Sie die Lösung Raumtemperatur (unter 30 °C) annehmen, bevor Sie mit der Vorbereitung der Injektion beginnen.
- Durchstechflasche **nicht schütteln**.

Aufbewahrung von Durchstechflaschenadaptern, Nadeln und Spritzen:

- Halten Sie Durchstechflaschenadapter, Injektionsnadel und Spritze trocken.
- Bewahren Sie den Durchstechflaschenadapter, die Injektionsnadel und die Spritze für Kinder unzugänglich auf.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial überprüfen:

- Tragen Sie alle unten genannten Verbrauchsmaterialien zusammen, um die Injektion vorzubereiten und zu verabreichen.
- **Überprüfen** Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton, dem Etikett der Durchstechflasche und auf den unten genannten Verbrauchsmaterialien. **Verwenden Sie** die Produkte **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- **Verwenden Sie** die Durchstechflasche **nicht**, wenn:
 - das Arzneimittel trüb oder verfärbt aussieht.
 - das Arzneimittel Schwebeteilchen enthält.
 - die Kappe auf dem Gummistopfen fehlt.
- Überprüfen Sie die Verbrauchsmaterialien auf Beschädigung. **Verwenden Sie die Produkte nicht**, wenn sie beschädigt erscheinen oder zu Boden gefallen sind.
- Legen Sie die Verbrauchsmaterialien auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Arbeitsfläche.

**Im Umkarton
enthalten:**

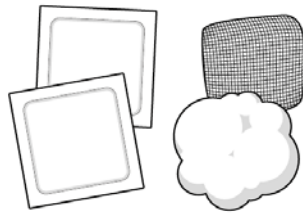


- **Durchstechflasche mit Arzneimittel**



- **Hemlibra® Gebrauchsanleitung**

**Nicht im Umkarton
enthalten:**



- **Alkoholtupfer**
Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche einen neuen Alkoholtupfer verwenden.

- **Verbandsmull**
- **Wattepad**

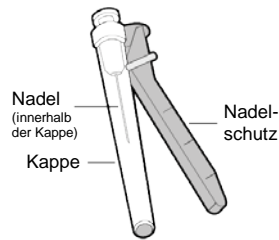
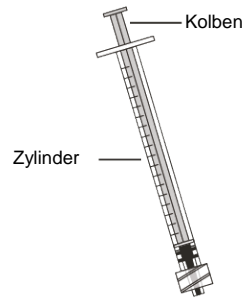


- **Durchstechflaschenadapter mit Filter**
(zum Aufsetzen auf die Durchstechflasche)

Hinweis: Dient zum Transfer des Arzneimittels aus der Durchstechflasche in die Spritze. Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche einen neuen Durchstechflaschenadapter verwenden.



Führen Sie die Injektionsnadel nicht in den Durchstechflaschenadapter ein.



- **Spritze mit Kolben mit geringem Totvolumen (LDS)**

Wichtig:

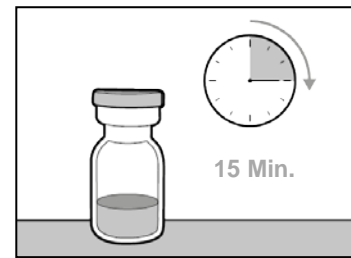
- Verwenden Sie für die Injektion bis zu 1 ml eine **1-ml-LDS-Spritze**.
- Verwenden Sie für die Injektion von mehr als 1 ml eine **2-ml- oder 3-ml-LDS-Spritze**.

Hinweis: Verwenden Sie **keine** 2-ml- oder 3-ml-Spritze für Dosen bis zu 1 ml.

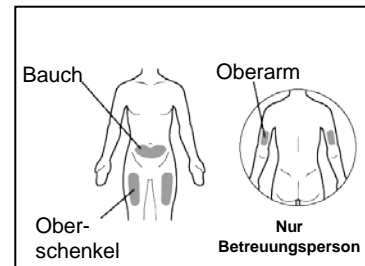
- **Injektionsnadel mit Nadelschutzsystem** (zur Injektion von Arzneimitteln verwendet)
- Führen Sie die Injektionsnadel **nicht** in den Durchstechflaschenadapter ein und verwenden Sie die Injektionsnadel **nicht** zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche.
- **Kanülensammelbox**

Vorbereitung:

- Stellen Sie die Durchstechflasche(n) vor der Anwendung für etwa 15 Minuten auf eine saubere, ebene Oberfläche ohne direkte Sonneneinstrahlung, damit sie Raumtemperatur annehmen kann/können.
- Versuchen Sie **nicht**, die Durchstechflasche auf andere Weise zu erwärmen.
- **Waschen Sie Ihre Hände** gründlich mit Wasser und Seife.

**Injektionsstelle wählen und vorbereiten:**

- Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer.
- Lassen Sie die Haut etwa 10 Sekunden lang trocknen, **ohne** die gereinigte Stelle vor der Injektion zu berühren, Luft zu fächeln oder darauf zu blasen.

**Für die Injektion können Sie folgende Stellen nutzen:**

- Oberschenkel (Vorderseite und Mitte).
- Bauch, außer 5 cm rund um den Bauchnabel.
- Außenseite der Oberarme (nur, wenn eine Betreuungsperson die Injektion verabreicht).
- Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion. Halten Sie dabei mindestens 2,5 Zentimeter Abstand von einer zuletzt gewählten Injektionsstelle.
- Injizieren Sie **nicht** in Stellen, die durch einen Gürtel oder Hosenbund gereizt werden könnten.
- Injizieren Sie **nicht** in Leberflecken, Narben, blaue Flecken oder Bereiche, an denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.

Spritze für die Injektion vorbereiten:

- Die Injektion muss unverzüglich gegeben werden, nachdem die Spritze aufgezogen wurde.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten unter die Haut injiziert werden.
- Berühren Sie **keine** ausgepackten Nadeln und legen Sie sie nicht auf einer Oberfläche ab, nachdem die Kappe entfernt wurde.
- Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn die Nadel irgendeine Fläche berührt hat.

Wichtige Information nach der Injektion:

- **Wenn sich Blutstropfen an der Injektionsstelle sammeln, können Sie mindestens 10 Sekunden lang einen sterilen Wattepad oder Verbandsmull auf die Injektionsstelle drücken, bis die Blutung gestillt ist.**
- Wenn sich ein blauer Fleck bildet (kleine Blutung unter der Haut), können Sie auch ein Kühlkissen mit leichtem Druck auf die Stelle halten. Wenn die Blutung nicht aufhört, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Die Injektionsstelle nach der Injektion **nicht** reiben.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen:

Wichtig: Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.

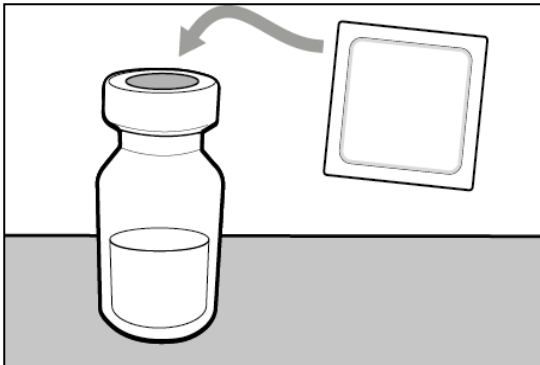
- **Entsorgen Sie alle gebrauchten Kappen, Durchstechflasche(n), Durchstechflaschenadapter, Nadeln sowie Spritzen in einer durchstechtsicheren Kanülensammelbox.**
- Entsorgen Sie Ihre gebrauchten Durchstechflaschenadapter, Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Werfen Sie einzelne Kappen, Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln **keinesfalls** in Ihren Haushaltsabfall.
- Wenn Sie keine Kanülensammelbox haben, verwenden Sie einen Haushaltsbehälter,
 - der dicke Kunststoffwände hat.
 - der sich mit einem durchstechtsicheren Deckel sicher verschließen lässt, sodass die spitzen/scharfen Gegenstände nicht herausfallen können.
 - der während der Verwendung sicher und aufrecht steht.
 - aus dem keine Flüssigkeit austreten kann.
 - der angemessen mit einem Warnhinweis für gefährlichen Abfall im Behälter versehen ist.
- Wenn Ihre Kanülensammelbox fast voll ist, befolgen Sie die geltenden Vorschriften, um Ihre Kanülensammelbox ordnungsgemäß zu entsorgen.
- Entsorgen Sie eine gebrauchte Kanülensammelbox **nicht** in Ihrem Haushaltsabfall, es sei denn, die geltenden Vorschriften lassen dies zu. Sie dürfen Ihre gebrauchte Kanülensammelbox **nicht** wiederverwenden.

1. Vorbereitung

Schritt 1. Kappe von der Durchstechflasche abnehmen und Oberteil reinigen

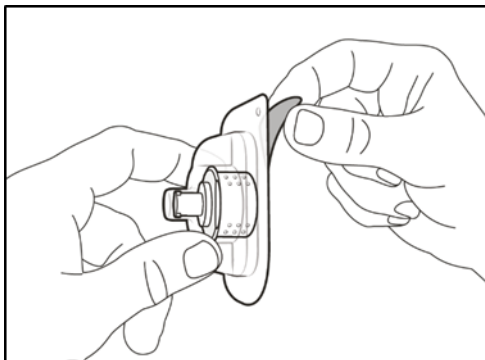


- Nehmen Sie die Kappe von der/den Durchstechflasche(n) ab.
- Entsorgen Sie die Kappe(n) der Durchstechflasche(n) in einer Kanülensammelbox.



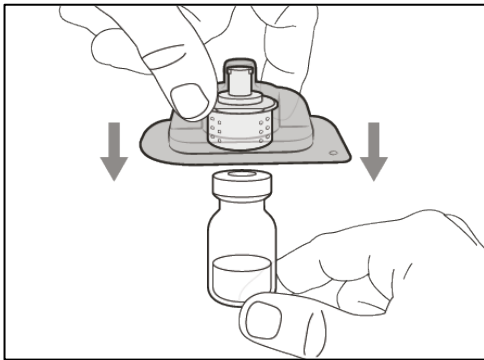
- Wischen Sie die Oberfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche(n) mit einem Alkoholtupfer ab.

Schritt 2. Durchstechflaschenadapter auf die Durchstechflasche aufsetzen

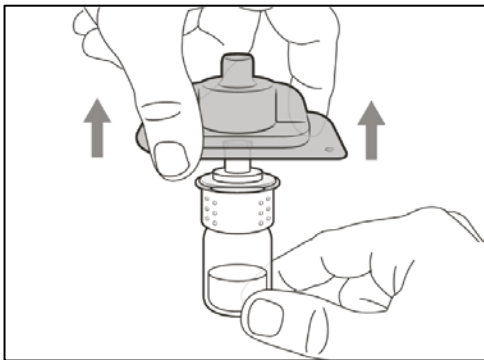


- Zum Öffnen der Blisterpackung ziehen Sie die Folie von der Rückseite ab.
Nehmen Sie den
Durchstechflaschenadapter **nicht** aus der durchsichtigen Plastik-Blisterpackung heraus.



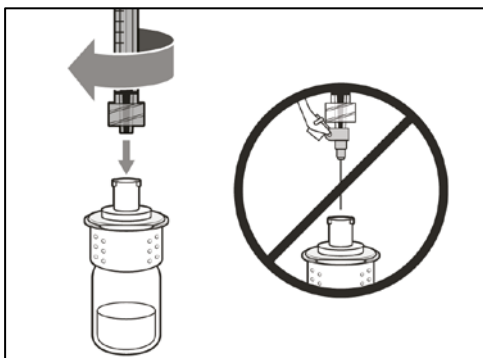


- Drücken Sie die Plastik-Blisterpackung mit dem Durchstechflaschenadapter fest auf die neue Durchstechflasche, bis Sie ein "**Klick**" hören.



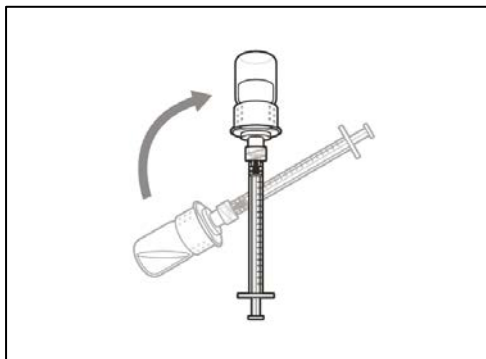
- Nehmen Sie die Plastik-Blisterpackung ab und entsorgen Sie sie.
- Berühren Sie **nicht** die Spitze des Durchstechflaschenadapters.

Schritt 3. Verbinden Sie die Spritze mit dem Durchstechflaschenadapter

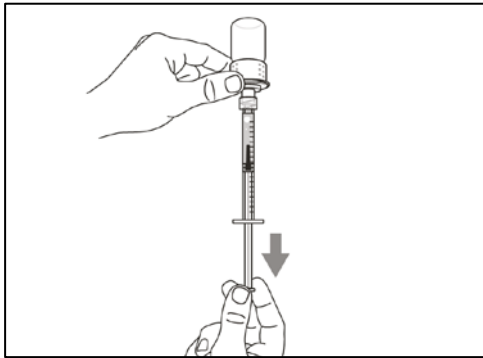


- **Entfernen Sie die Kappe von der Spritze** (falls erforderlich).
- **Drücken und drehen Sie die Spritze im Uhrzeigersinn** auf den Durchstechflaschenadapter, bis sie vollständig einrastet.

Schritt 4. Transferieren Sie das Arzneimittel in die Spritze



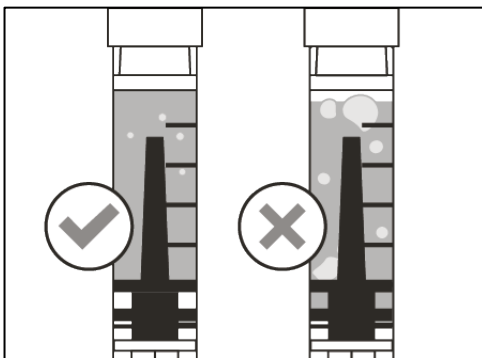
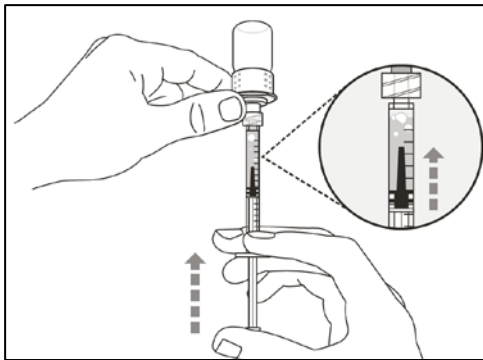
- Halten Sie den Durchstechflaschenadapter auf der Spritze fest und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf.



- Ziehen Sie mit nach oben gerichteter Spritze den Kolben langsam zurück, um **die Spritze mit einer größeren Menge des Arzneimittels zu befüllen**, als Sie für Ihre verordnete Dosis benötigen.
- **Halten Sie den Kolben fest**, um sicherzustellen, dass er nicht in den Spritzenkörper zurückgezogen wird.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

Wichtig: Wenn Ihre verordnete Dosis größer ist als die Arzneimittelmenge in der Durchstechflasche, **ziehen Sie die gesamte Arzneimittelmenge auf** und fahren Sie nun mit dem Abschnitt „Durchstechflaschen kombinieren“ fort.

Schritt 5. Luftblasen entfernen

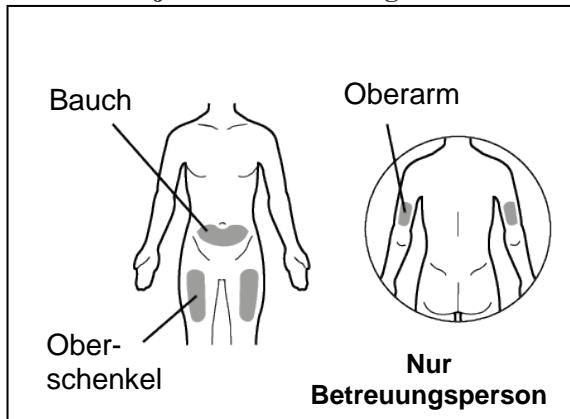


- Lassen Sie die Durchstechflasche und die Spritze verbunden und **prüfen Sie die Spritze auf größere Luftblasen**. Bei großen Luftblasen könnte eine zu geringe Dosis verabreicht werden.
- **Entfernen Sie größere Luftblasen**, indem Sie mit dem Finger vorsichtig gegen den Spritzenzylinder **klopfen**, bis die Luftblasen in der Spritze nach oben steigen. **Drücken Sie den Kolben langsam**, um die größeren Luftblasen aus der Spritze zu entfernen.
- Wenn die Spritze nun das Arzneimittel in der genau verordneten Dosis oder weniger enthält, ziehen Sie den Kolben langsam heraus, bis sich **mehr** Arzneimittel in der Spritze befindet, **als Sie für Ihre verordnete Dosis** benötigen.
- Achten Sie darauf, dass Sie den Kolben nicht ganz aus der Spritze herausziehen.
- Wiederholen Sie die oben beschriebenen Schritte, bis alle größeren Luftblasen entfernt sind.

Hinweis: Achten Sie darauf, dass sich genügend Arzneimittel in der Spritze befindet, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren.

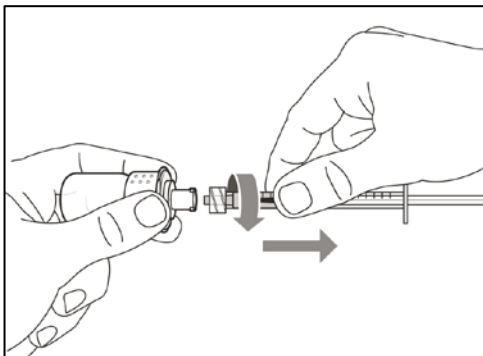
2. Injektion

Schritt 6. Injektionsstelle reinigen



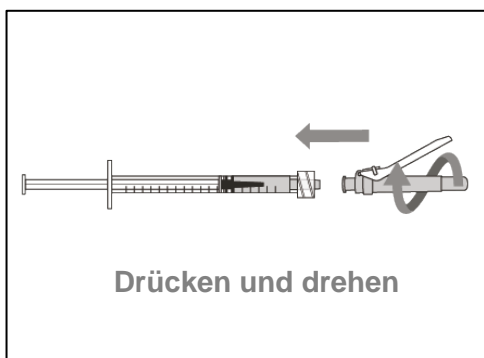
- Wählen Sie die Injektionsstelle und **reinigen** Sie sie mit einem Alkoholtupfer.

Schritt 7. Spritze vom Durchstechflaschenadapter abnehmen



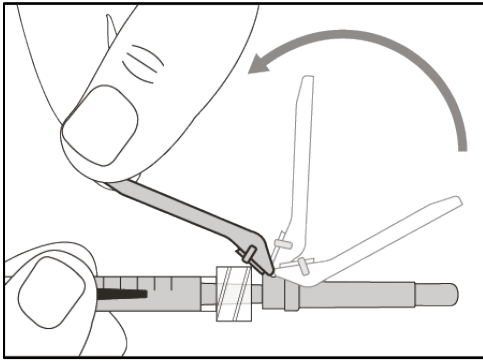
- Nehmen Sie die Spritze von dem Durchstechflaschenadapter ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig ziehen.
- Entsorgen Sie die/den gebrauchte(n) Durchstechflasche/ Durchstechflaschenadapter in einer Kanülensammelbox.

Schritt 8. Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen



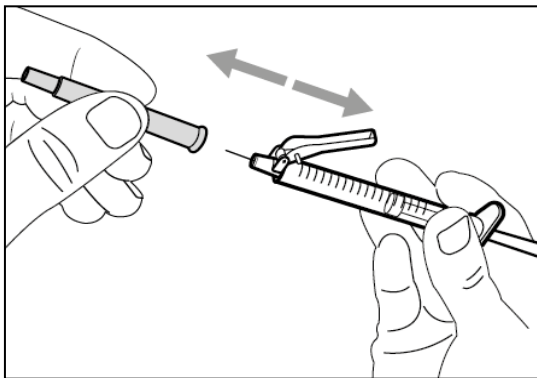
- Setzen Sie die Injektionsnadel auf die Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.
- Führen Sie die Injektionsnadel **nicht** in den Durchstechflaschenadapter ein und verwenden Sie die Injektionsnadel **nicht** zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche.

Schritt 9. Nadelschutz zurückziehen



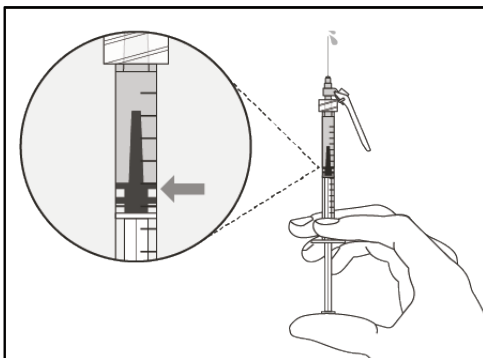
- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg **in Richtung** des Spritzenzylinders.

Schritt 10. Kappe von der Injektionsnadel abnehmen



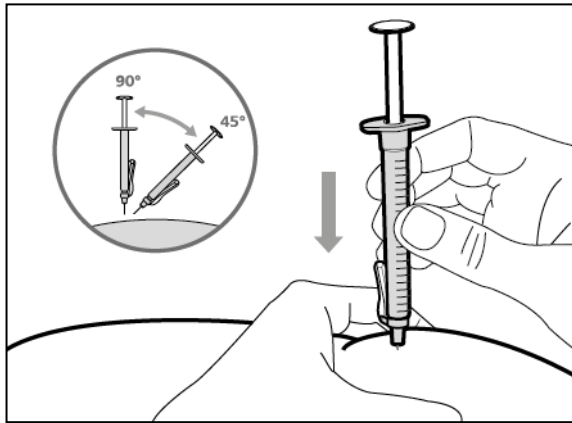
- Ziehen Sie die Kappe der Injektionsnadel **gerade** und **vorsichtig** von der Spritze ab.
- Entsorgen Sie die Kappe in einer Kanülensammelbox.
- Berühren Sie die Nadelspitze **nicht** und achten Sie darauf, dass die Spitze nicht in Kontakt mit Oberflächen kommt.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten injiziert werden.

Schritt 11. Kolben auf verordnete Dosis einstellen



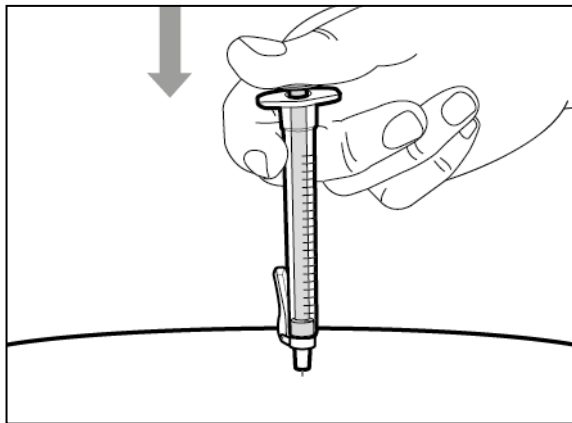
- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze, um die verordnete Dosis einzustellen.
- **Überprüfen Sie Ihre Dosierung** und achten Sie darauf, dass sich der obere Rand des Kolbens genau auf der Markierung der Spritze entsprechend Ihrer verordneten Dosis befindet.

Schritt 12. Subkutane Injektion (unter die Haut)



- Bilden Sie eine Hautfalte an der gewählten Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel vollständig in einem **Winkel von 45° bis 90°** rasch ein. Halten Sie die Spritze während des Einstechens **nicht** am Kolben fest und drücken Sie diesen nicht herunter.
- Halten Sie die Spritze in dieser Position und lassen Sie die Hautfalte los.

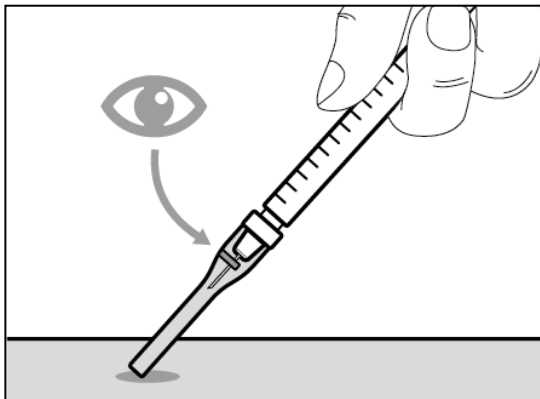
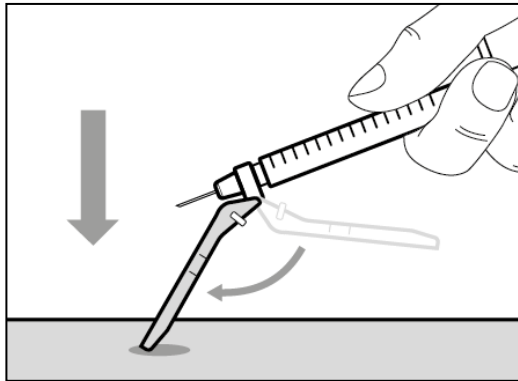
Schritt 13. Arzneimittel injizieren



- Drücken Sie den Kolben vorsichtig komplett herunter und injizieren Sie langsam das gesamte Arzneimittel.
- Ziehen Sie die Nadel und die Spritze im gleichen Winkel aus der Injektionsstelle heraus, wie Sie sie eingeführt haben.

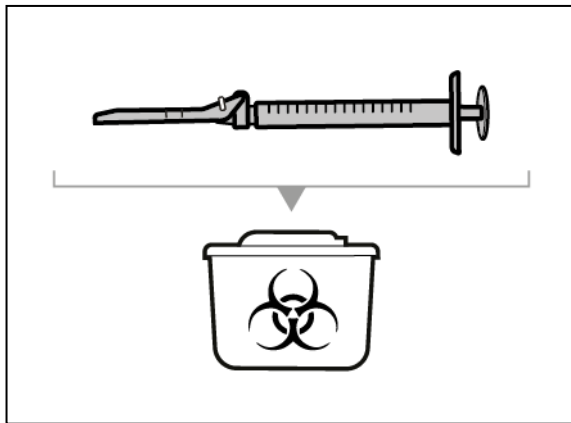
3. Entsorgung

Schritt 14. Nadel mit Nadelschutz abdecken



- Klappen Sie den Nadelschutz um 90° vom Spritzenzylinder weg.
- **Halten Sie die Spritze in einer Hand und drücken Sie den Nadelschutz** mit einer schnellen, kräftigen Bewegung gegen eine ebene Fläche, bis es „Klick“ macht.
- Wenn Sie kein „Klick“ hören, überprüfen Sie, ob die Nadel vollständig vom Nadelschutz abgedeckt ist.
- Lassen Sie Ihre Finger in jedem Fall hinter dem Nadelschutz und berühren Sie die Nadel nicht.
- Ziehen Sie die Injektionsnadel **nicht** ab.

Schritt 15. Spritze und Nadel entsorgen

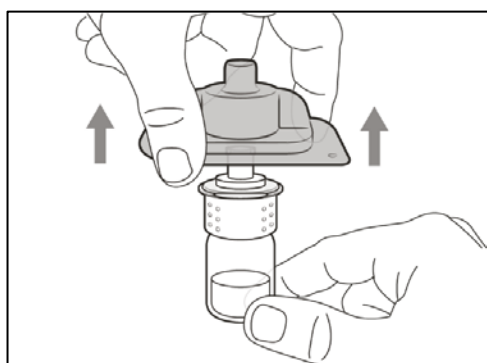
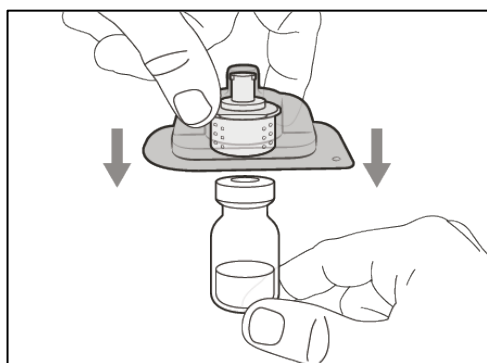
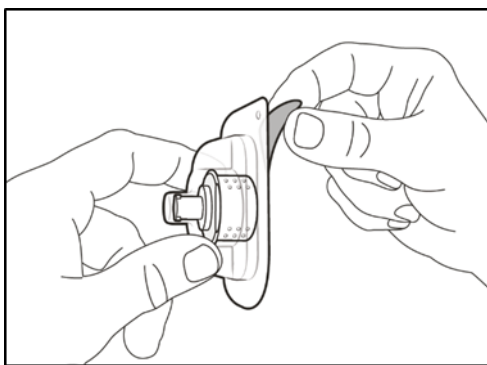



- Entsorgen Sie Ihre benutzten Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen“.
- Ziehen Sie die gebrauchte Injektionsnadel **nicht** von der Spritze ab.
- Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Injektionsnadel auf.
- **Wichtig:** Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.
- Entsorgen Sie benutzte Kappen, Durchstechflasche(n), Durchstechflaschenadapter, Nadeln und Spritzen in einer Kanülensammelbox oder in einem durchstechtsicheren Behälter.

Durchstechflaschen kombinieren

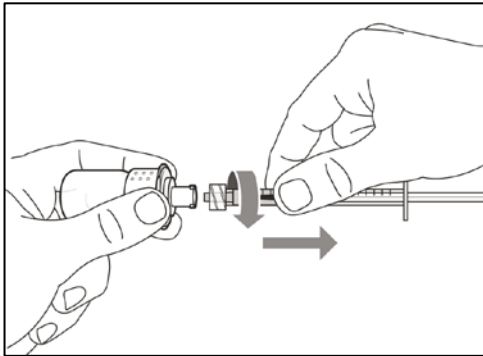
Wenn Sie mehr als 1 Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis anzuwenden, führen Sie die folgenden Schritte aus, nachdem Sie das Arzneimittel aus der ersten Durchstechflasche aufgezogen haben, wie in Schritt 4. beschrieben. Für jede Durchstechflasche ist ein neuer Durchstechflaschenadapter zu verwenden.

Schritt A. Neuen Durchstechflaschenadapter auf neue Durchstechflasche aufsetzen



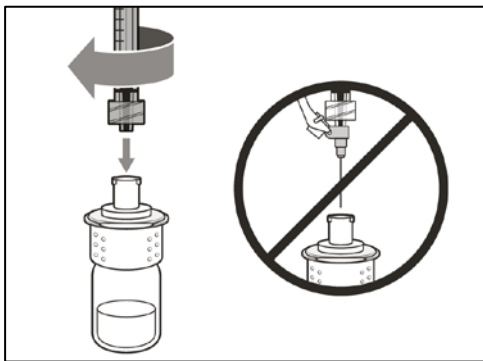
- Zum Öffnen der Blisterpackung ziehen Sie die Folie von der Rückseite ab. Nehmen Sie den Durchstechflaschenadapter **nicht** aus der durchsichtigen Plastik-Blisterpackung heraus.

- Drücken Sie die Plastik-Blisterpackung mit dem Durchstechflaschenadapter fest auf die neue Durchstechflasche, bis Sie ein "**Klick**" hören.
- Nehmen Sie die Plastik-Blisterpackung ab und entsorgen Sie sie.
- Berühren Sie **nicht** die Spitze des Durchstechflaschenadapters.

Schritt B. Spritze vom Durchstechflaschenadapter abnehmen



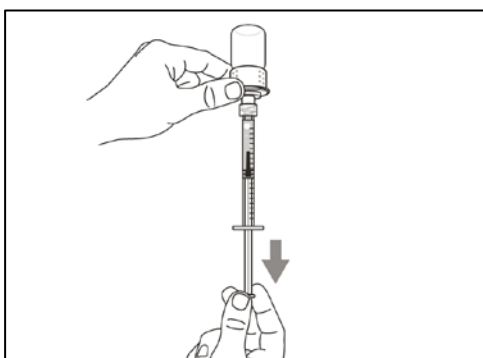
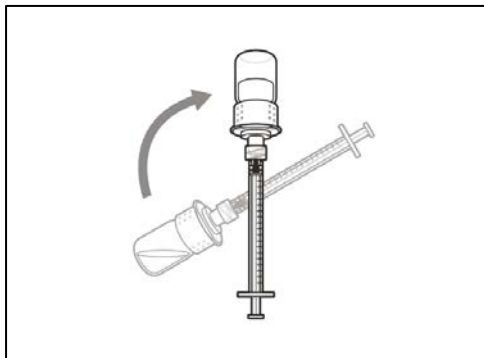
- Nehmen Sie die Spritze von dem Durchstechflaschenadapter ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig ziehen.
- Entsorgen Sie die/den gebrauchte(n) Durchstechflasche/ Durchstechflaschenadapter in einer Kanülensammelbox.

Schritt C. Verbinden Sie die Spritze mit dem neuen Durchstechflaschenadapter



- **Drücken und drehen Sie dieselbe Spritze im Uhrzeigersinn** auf den nächsten Durchstechflaschenadapter, bis sie vollständig einrastet.

Schritt D. Transferieren Sie das Arzneimittel in die Spritze



- Halten Sie den Durchstechflaschenadapter auf der Spritze fest und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf.
- Ziehen Sie mit nach oben gerichteter Spritze den Kolben langsam zurück, um **die Spritze mit einer größeren Menge des Arzneimittels zu befüllen**, als Sie für Ihre verordnete Dosis benötigen.
- **Halten Sie den Kolben fest**, um sicherzustellen, dass er nicht in den Spritzenkörper zurückgezogen wird.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

Hinweis: Achten Sie darauf, dass sich genügend Arzneimittel in der Spritze befindet, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren.

Wiederholen Sie die Schritte A bis D mit jeder weiteren Durchstechflasche, bis sich eine größere Menge des Arzneimittels in der Spritze befindet als Sie für Ihre verordnete Dosis benötigen. Nachdem Sie diesen Vorgang abgeschlossen haben, lassen Sie den Durchstechflaschenadapter auf der Durchstechflasche und fahren Sie mit Schritt 5 „Luftblasen entfernen“ fort. Führen Sie anschließend alle weiteren Schritte aus.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung Emicizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Gebrauchsinformation wird Ihr Arzt Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, über die Sie Bescheid wissen müssen. Tragen Sie diesen Patientenpass zu jeder Zeit bei sich.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Hemlibra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten?
3. Wie ist Hemlibra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hemlibra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanleitung

1. Was ist Hemlibra und wofür wird es angewendet?

Was ist Hemlibra?

Hemlibra enthält den Wirkstoff Emicizumab, der zur Arzneimittelgruppe der monoklonalen Antikörper gehört. Monoklonale Antikörper sind eine Art Eiweiß (Protein), das Zielstrukturen im Körper erkennt und daran bindet.

Wofür wird Hemlibra angewendet?

Hemlibra ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A (erblicher Faktor-VIII-Mangel) in allen Altersgruppen angewendet wird, die

- Faktor-VIII-Hemmkörper aufweisen
- keine Faktor-VIII-Hemmkörper aufweisen, und
 - eine schwere Erkrankung haben (der Faktor-VIII-Blutwert ist kleiner als 1 %)
 - eine mittelschwere Erkrankung (der Faktor-VIII-Blutwert ist zwischen 1 % und 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp haben.

Hämophilie A ist eine Erbkrankheit, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird, einer wichtigen Substanz, die zur Gerinnung des Blutes und zum Stillen von Blutungen benötigt wird.

Das Arzneimittel verhindert Blutungen und reduziert Blutungsepisoden bei Menschen mit dieser Erkrankung.

Einige Patienten mit Hämophilie A können Faktor-VIII-Hemmkörper (Antikörper gegen Faktor VIII) bilden, die die Faktor-VIII-Ersatztherapie unwirksam machen.

Wie wirkt Hemlibra?

Hemlibra stellt die Funktion des fehlenden aktivierten Faktors VIII wieder her, der für eine effektive Blutgerinnung benötigt wird. Da sich die Struktur von Hemlibra von der Struktur von Faktor VIII unterscheidet, wird Hemlibra durch Faktor-VIII-Hemmkörper nicht beeinträchtigt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten?

Hemlibra darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Emicizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie Hemlibra anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es ist sehr wichtig, dass Sie sich vor Beginn der Behandlung mit Hemlibra von Ihrem Arzt erklären lassen, wie Sie Bypassing-Präparate (Arzneimittel, die die Blutgerinnung unterstützen, aber anders funktionieren als Faktor VIII) anwenden dürfen. Das ist wichtig, da die Behandlung mit Bypassing-Präparaten möglicherweise angepasst werden muss, während Sie Hemlibra erhalten. Zu den Bypassing-Präparaten gehören beispielsweise aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) und rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa). Schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen können auftreten, wenn aPCC bei Patienten angewendet wird, die ebenfalls Hemlibra erhalten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung von aPCC während der Behandlung mit Hemlibra

- **Vernichtung der roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie)**
 - Dies ist eine schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung.
 - Bei dieser Krankheit ist die innere Wandschicht der Blutgefäße beschädigt und es können sich Blutgerinnsel in kleinen Blutgefäßen bilden. In einigen Fällen kann dies zur Schädigung der Nieren und/oder anderer Organe führen.
 - Vorsicht ist geboten, wenn bei Ihnen ein hohes Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung besteht (wenn Sie diese Erkrankung in der Vergangenheit hatten oder ein Familienmitglied daran erkrankt war), oder wenn Sie Arzneimittel anwenden, die das Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung erhöhen, wie z. B. Ciclosporin, Chinin oder Tacrolimus.
 - Es ist wichtig, dass Sie die Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie kennen, falls diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt (Auflistung der Symptome, siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Beenden Sie die Anwendung von Hemlibra und aPCC und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie feststellen.

- **Blutgerinnsel (Thromboembolie)**
 - In seltenen Fällen kann sich ein Blutgerinnsel in Blutgefäßen bilden und diese verschließen. Dies kann lebensbedrohlich sein.
 - Es ist wichtig, dass Sie die Symptome derartiger Blutgerinnsel kennen, falls sich diese bei Ihnen bilden (Auflistung der Symptome, siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Beenden Sie die Anwendung von Hemlibra und aPCC und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson Symptome von Blutgerinnseln in Blutgefäßen feststellen.

Sonstige wichtige Informationen zu Hemlibra

- **Bildung von Antikörpern (Immunogenität)**
 - Möglicherweise stellen Sie fest, dass Ihre Blutungen mit der Ihnen verschriebenen Dosis dieses Arzneimittels nicht kontrolliert werden können. Dies könnte auf die Bildung von Antikörpern gegen dieses Arzneimittel zurückzuführen sein.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson ein vermehrtes Auftreten von Blutungen feststellen. Ihr Arzt passt möglicherweise Ihre Behandlung an, wenn dieses Arzneimittel bei Ihnen nicht mehr wirksam ist.

Kinder unter 1 Jahr

Bei Kindern unter 1 Jahr ist das Blutsystem noch in Entwicklung. Wenn Ihr Kind jünger als 1 Jahr ist, darf Ihr Arzt Hemlibra nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich der Anwendung dieses Arzneimittels verordnen.

Anwendung von Hemlibra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

- Anwendung eines Bypassing-Präparates während der Behandlung mit Hemlibra
 - **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Hemlibra beginnen, und halten Sie sich sorgsam an seine Anweisungen, wann Sie ein Bypassing-Präparat verwenden und an welches Dosier- und Anwendungsschema Sie sich halten sollen.** Hemlibra erhöht die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparates niedriger ist als die bisherige Dosis vor Beginn der Behandlung mit Hemlibra.
 - Wenden Sie aPCC **nur dann** an, **wenn** keine andere Behandlung zur Verfügung steht. Wenn eine Behandlung mit aPCC notwendig wird und Sie das Gefühl haben, dass Sie insgesamt mehr als 50 Einheiten/kg aPCC benötigen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Weitere Informationen zur Anwendung von aPCC während einer Behandlung mit Hemlibra finden Sie im Abschnitt 2 unter „Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung von aPCC während der Behandlung mit Hemlibra“.
 - Trotz begrenzter Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Antifibrinolytika mit aPCC oder rFVIIa bei Patienten, die mit Hemlibra behandelt werden, sollten Sie wissen, dass bei der Anwendung von intravenösen Antifibrinolytika mit aPCC oder rFVIIa die Möglichkeit für das Auftreten von thrombotischen Ereignissen besteht.

Laboruntersuchungen

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, dass Sie Hemlibra anwenden, bevor getestet wird, wie gut Ihr Blut gerinnt. Einige Labortests funktionieren möglicherweise nicht ordnungsgemäß, wenn sich Hemlibra im Blut befindet, und liefern fehlerhafte Ergebnisse.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie müssen während und für mindestens 6 Monate nach der letzten Injektion mit Hemlibra eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Ihr Arzt wird den Nutzen, den Sie durch die Behandlung mit Hemlibra haben, mit den Risiken für Ihr Baby abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

3. Wie ist Hemlibra anzuwenden?

Hemlibra wird in Durchstechflaschen zur Einmalanwendung als gebrauchsfertige Lösung, die nicht verdünnt werden muss, zur Verfügung gestellt.

Ein Arzt, der für die Versorgung von Patienten mit Hämophilie ausgebildet ist, wird Ihre Behandlung mit Hemlibra einleiten. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung aufzeichnen

Schreiben Sie immer den Namen und die Chargenbezeichnung des Produktes auf, wenn Sie Hemlibra anwenden.

Welche Dosis ist anzuwenden?

Die Dosis von Hemlibra ist von Ihrem Körpergewicht abhängig. Ihr Arzt wird die Dosis (in mg) sowie die entsprechende zu injizierende Menge der Hemlibra Lösung (in ml) berechnen:

- Dosierungsschema für die Initialdosis (Woche 1 bis 4): Die Dosis beträgt 3 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts und ist einmal wöchentlich zu injizieren.
- Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): Die Dosis beträgt entweder 1,5 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts als einmal wöchentliche Injektion, 3 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts als Injektion alle 2 Wochen oder 6 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts als Injektion alle 4 Wochen.

Die Entscheidung, ob die Erhaltungsdosis 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen angewendet werden soll, sollte nach Rücksprache mit Ihrem Arzt und gegebenenfalls Ihrer Betreuungsperson getroffen werden.

Unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) **dürfen nicht** in einer einzelnen Spritze kombiniert werden, um das zu injizierende Gesamtvolumen zu erreichen.

Die bei jeder Injektion angewendete Menge von Hemlibra Lösung darf nicht mehr als 2 ml betragen.

Wie wird Hemlibra angewendet?

Wenn Sie sich Hemlibra selbst injizieren oder Ihre Betreuungsperson Ihnen Hemlibra injiziert, lesen Sie oder Ihre Betreuungsperson die Anweisungen in Abschnitt 7 „Gebrauchsanleitung“ aufmerksam durch und befolgen Sie diese.

- Hemlibra wird als Injektion unter die Haut (subkutan) gespritzt.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie Sie Hemlibra injizieren sollen.
- Nachdem Sie in die Injektion unterwiesen worden sind, können Sie sich das Arzneimittel zu Hause entweder selbst injizieren oder mit Hilfe Ihrer Betreuungsperson.

- Um die Nadel korrekt unter die Haut zu führen, bilden Sie an der gereinigten Injektionsstelle mit Ihrer freien Hand eine lockere Hautfalte. Das Bilden der Hautfalte ist wichtig, damit Sie unter die Haut (in das Fettgewebe) injizieren, aber nicht tiefer (in den Muskel). Eine Injektion in den Muskel kann unangenehm sein.
- Bei der Vorbereitung und während der Injektion muss alles sauber und keimfrei sein, d. h., Sie müssen unter „aseptischen Bedingungen“ injizieren. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie das geht.

In welche Körperstelle wird Hemlibra injiziert?

- Ihr Arzt wird Ihnen zeigen, welche Bereiche Ihres Körpers für die Injektion von Hemlibra geeignet sind.
- Die empfohlenen Injektionsstellen sind der vordere Bauchbereich (Unterbauch), die äußeren Oberarme und die Vorderseite der Oberschenkel. Verwenden Sie für die Injektion nur die empfohlenen Körperstellen.
- Verwenden Sie für die Injektion jedes Mal eine andere Stelle.
- Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist oder wo sich Leberflecken oder Narben befinden.
- Während der Behandlung mit Hemlibra sollte für alle anderen Arzneimittel, die unter die Haut injiziert werden, ein anderer Bereich gewählt werden.

Verwendung von Spritzen und Nadeln

- Es werden eine Spritze, eine TransfERNadel mit einem 5 Mikrometer-Filter oder ein Durchstechflaschenadapter mit einem 5 Mikrometer-Filter und eine Injektionsnadel verwendet, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufzuziehen und unter die Haut zu injizieren.
- Spritzen, TransfERNadeln mit Filter oder Durchstechflaschenadapter mit Filter und Injektionsnadeln gehören nicht zum Lieferumfang dieser Packung. Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 6 unter „Was Sie für die Anwendung von Hemlibra benötigen und nicht in dieser Packung finden“.
- Verwenden Sie für jede Injektion immer eine neue Injektionsnadel und entsorgen Sie die Injektionsnadel nach einmaligem Gebrauch.
- Verwenden Sie eine 1-ml-Spritze für eine Injektion von bis zu 1 ml Hemlibra Lösung.
- Verwenden Sie eine 2- bis 3-ml-Spritze für eine Injektion von mehr als 1 ml und bis zu 2 ml Hemlibra Lösung.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Hemlibra kann bei Jugendlichen und Kindern aller Altersstufen angewendet werden.

- Ein Kind kann sich das Arzneimittel selbst injizieren, vorausgesetzt, dass der Arzt des Kindes und die Eltern/die Betreuungsperson zustimmen. Bei Kindern unter 7 Jahren wird die Selbstinjektion nicht empfohlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Hemlibra angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Hemlibra angewendet haben als vorgesehen, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, denn es besteht das Risiko, dass Nebenwirkungen wie Blutgerinnsel auftreten. Wenden Sie Hemlibra immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra vergessen haben

- Wenn Sie die geplante Injektion vergessen haben, holen Sie die versäumte Dosis so bald wie möglich vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis nach. Fahren Sie dann mit den Injektionen gemäß Dosierungsschema fort. Wenden Sie nicht zwei Dosen am gleichen Tag an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Hemlibra nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra abbrechen, sind Sie wahrscheinlich nicht mehr vor Blutungen geschützt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen nach Anwendung von aPCC während der Behandlung mit Hemlibra

Brechen Sie die Anwendung von Hemlibra und aPCC ab und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson folgende Nebenwirkungen bemerken:

- **Vernichtung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie):**
 - Verwirrtheit, Schwäche, Schwellung von Armen und Beinen, Gelbfärbung von Haut und Augen, unspezifische Bauch- oder Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder vermindertes Wasserlassen - diese Symptome können Zeichen für eine thrombotische Mikroangiopathie sein.
- **Blutgerinnsel (Thromboembolie):**
 - Schwellung, Wärme, Schmerzen oder Rötung - diese Symptome können Zeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene sein, die sich nahe an der Hautoberfläche befindet.
 - Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl im Gesicht, Augenschmerzen oder -schwellung, Sehstörungen - diese Symptome können Zeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene hinter Ihrem Auge sein.
 - Schwarzfärbung der Haut - dieses Symptom kann ein Zeichen für eine schwere Hautgewebeschädigung sein.

Andere Nebenwirkungen bei der Anwendung von Hemlibra

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Reaktionen an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wird (Rötung, Jucken, Schmerzen)
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber
- Muskelschmerzen
- Durchfall
- Juckender Ausschlag oder Quaddeln (Nesselsucht)
- Hautausschlag

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Vernichtung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie)
- Blutgerinnsel in einer Vene hinter dem Auge (Thrombose des Sinus cavernosus)
- Schwere Hautgewebeschädigung (Hautnekrose)
- Blutgerinnsel in einer Vene in der Nähe der Hautoberfläche (oberflächliche Thrombophlebitis)
- Hinweis auf ein Angioödem: Geschwollenes Gesicht, geschwollene Zunge und/oder geschwollener Rachen und/oder Schluckbeschwerden, oder Quaddeln, in Verbindung mit Atembeschwerden
- Ausbleiben der Wirkung oder vermindertes Ansprechen auf die Behandlung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Hemlibra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Die gesamte Aufbewahrungszeit des Arzneimittels bei Raumtemperatur darf 7 Tage nicht überschreiten.

Entsorgen Sie Durchstechflaschen, die länger als 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden oder Temperaturen über 30 °C ausgesetzt waren.

Verwenden Sie Hemlibra sofort, nachdem Sie die Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen haben. Bewahren Sie Spritzen mit Lösung nicht im Kühlschrank auf.

Überprüfen Sie das Arzneimittel vor der Anwendung auf Schwebeteilchen und/oder eine Verfärbung. Die Lösung sollte farblos bis hellgelb aussehen. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn es trüb oder farblich verändert aussieht oder sichtbare Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie jegliche nicht verwendete Lösung ordnungsgemäß. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hemlibra enthält

- Der Wirkstoff ist: Emicizumab. Jede Durchstechflasche mit Hemlibra enthält 60 mg Emicizumab (0,4 ml in einer Konzentration von 150 mg/ml), 105 mg Emicizumab (0,7 ml in einer Konzentration von 150 mg/ml), 150 mg Emicizumab (1 ml in einer Konzentration von 150 mg/ml) oder 300 mg Emicizumab (2 ml in einer Konzentration von 150 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Hemlibra aussieht und Inhalt der Packung

Hemlibra ist eine Injektionslösung. Die Lösung ist farblos bis hellgelb.

Jede Packung Hemlibra enthält 1 Durchstechflasche aus Glas.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Was Sie für die Anwendung von Hemlibra benötigen und nicht in dieser Packung finden

Sie benötigen eine Spritze, eine Transfernadel mit Filter oder einen Durchstechflaschenadapter mit Filter und eine Injektionsnadel, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufzuziehen und unter die Haut zu injizieren (siehe Abschnitt 7 „Gebrauchsanleitung“).

Spritzen

- **1-ml-Einmal-Spritze:** Durchsichtige Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,01-ml-Schritten **oder**
- **2- bis 3-ml-Einmal-Spritze:** Transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,1-ml-Schritten.

Hinweis: Spritzen mit Kolben mit geringem Totvolumen (LDS - *Low Dead Space*) sind anzuwenden, wenn ein Durchstechflaschenadapter mit Filter verwendet wird.

Transfergeräte und -nadeln

- **Transfernadel mit Filter:** Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, Größe 18 G, Länge 35 mm (1½“), mit einem 5 Mikrometer-Filter und vorzugsweise mit halbstumpfer Spitze **oder**
- **Durchstechflaschenadapter mit Filter:** Polypropylen mit Luer-Lock™-Anschluss, mit 5 Mikrometer-Filter, passend für 15 mm Flaschenhalsaußendurchmesser **und**
- **Injektionsnadel:** Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, Größe 26 G (zulässiger Bereich: 25 – 27 G), Länge vorzugsweise 9 mm (3/8“) oder maximal 13 mm (1/2“), vorzugsweise einschließlich Nadelschutzsystem.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers der Zulassung in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 54 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Frankreich

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

7. Gebrauchsanleitung

Transfernadel mit Filter

Option

(Zum Transfer des Arzneimittels aus der Durchstechflasche in die Spritze)



Gebrauchsanleitung

Hemlibra

Injektion

Einzeldosis-Durchstechflasche(n)

Lesen Sie die Gebrauchsanleitung aufmerksam durch und befolgen Sie alle Anweisungen, bevor Sie Hemlibra injizieren. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen die notwendigen Vorbereitungen, die richtige Dosierung und die passende Injektionstechnik zeigen, bevor Sie Hemlibra erstmals selbst anwenden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fragen haben.

Wichtige Informationen:

Verwenden Sie diese Anleitung nicht, wenn Sie einen Durchstechflaschenadapter verwenden, um Hemlibra aus der Durchstechflasche aufzuziehen.

Diese Anleitung ist nur für den Gebrauch mit der Transfernadel bestimmt.

- Injizieren Sie **weder** sich selbst **noch** jemand anderem, bevor Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal darin unterwiesen wurden.
- Überzeugen Sie sich, dass die Bezeichnung Hemlibra auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche steht.
- Lesen Sie das Etikett, bevor Sie die Durchstechflasche anbrechen. Überzeugen Sie sich, dass das Arzneimittel die richtige Stärke hat, damit Sie die Dosis anwenden können, die Ihnen verordnet wurde. Sie brauchen eventuell mehr als eine Durchstechflasche, um sich selbst die richtige Gesamtdosis zu injizieren.
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche. Verwenden Sie das Produkt **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- **Verwenden Sie die Durchstechflasche nur einmal.** Nachdem Sie Ihre Dosis injiziert haben, entsorgen Sie die nicht verwendete Hemlibra Lösung mit der Durchstechflasche. Heben Sie keine Reste des Arzneimittels in der Durchstechflasche für den späteren Gebrauch auf.
- **Verwenden Sie nur Spritzen, Transfernadeln und Injektionsnadeln, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.**
- **Verwenden Sie Spritzen, Transfernadeln und Injektionsnadeln nur einmal. Entsorgen Sie alle gebrauchten Kappen, Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln.**
- Wenn Ihre verordnete Dosis mehr als 2 ml beträgt, benötigen Sie mehr als eine subkutane

Injektion mit Hemlibra. Besprechen Sie die Vorgehensweise für die Injektionen mit Ihrem Arzt.

- Injizieren Sie Hemlibra unter die Haut.

Aufbewahrung von Hemlibra Durchstechflaschen:

- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Kühlschrank auf (2 °C bis 8 °C). **Nicht** einfrieren.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Originalumkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Die gesamte Aufbewahrungszeit des Arzneimittels außerhalb des Kühlschranks und bei Raumtemperatur darf 7 Tage nicht überschreiten.
- Entsorgen Sie Durchstechflaschen, die länger als 7 Tage bei Raumtemperatur oder die bei Temperaturen über 30 °C aufbewahrt wurden.
- Bewahren Sie die Durchstechflaschen für Kinder unzugänglich auf.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank und lassen Sie die Lösung Raumtemperatur (unter 30 °C) annehmen, bevor Sie mit der Vorbereitung der Injektion beginnen.
- Durchstechflasche **nicht schütteln**.

Aufbewahrung von Spritzen und Nadeln:

- Halten Sie Transfernadel, Injektionsnadel und Spritze trocken.
- Bewahren Sie die Transfernadel, Injektionsnadel und Spritze für Kinder unzugänglich auf.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial überprüfen:

- Tragen Sie alle unten genannten Verbrauchsmaterialien zusammen, um die Injektion vorzubereiten und zu verabreichen.
- **Überprüfen** Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton, dem Etikett der Durchstechflasche und auf den unten genannten Verbrauchsmaterialien. **Verwenden Sie** die Produkte **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- **Verwenden Sie** die Durchstechflasche **nicht**, wenn:
 - das Arzneimittel trüb oder verfärbt aussieht.
 - das Arzneimittel Schwebeteilchen enthält.
 - die Kappe auf dem Gummistopfen fehlt.
- Überprüfen Sie die Verbrauchsmaterialien auf Beschädigung. **Verwenden Sie** die Produkte **nicht**, wenn sie beschädigt erscheinen oder zu Boden gefallen sind.
- Legen Sie die Verbrauchsmaterialien auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Arbeitsfläche.

**Im Umkarton
enthalten:**

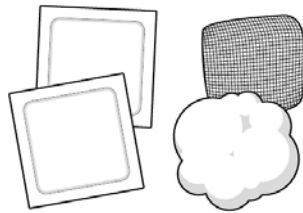


- **Durchstechflasche mit Arzneimittel**



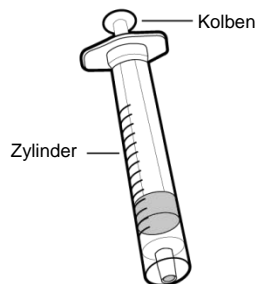
- **Hemlibra® Gebrauchsanleitung**

**Nicht im Umkarton
enthalten:**

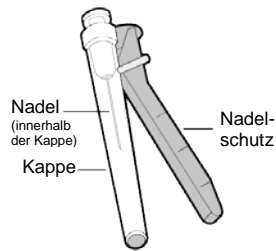
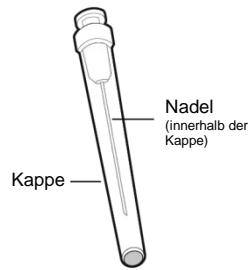


- **Alkoholtupfer**
Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche einen neuen Alkoholtupfer verwenden.

- **Verbandsmull**
- **Wattepad**



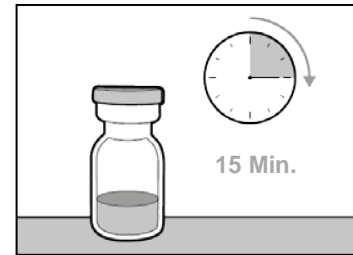
- **Spritze**
- Verwenden Sie für die Injektion bis zu 1 ml eine **1-ml-Einmal-Spritze**.
- Verwenden Sie für die Injektion zwischen 1 ml und 2 ml eine **2-ml- oder 3-ml-Einmal-Spritze**.
- **Hinweis:** Verwenden Sie **keine** 2-ml- oder 3-ml-Spritze für Dosen bis zu 1 ml.



- **18 G Transfernadel mit 5 Mikrometer-Filter**
Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche eine neue Transfernadel verwenden.
- Verwenden Sie die Transfernadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels.
- **Injektionsnadel mit Nadelschutzsystem** (zur Injektion von Arzneimitteln verwendet)
- Verwenden Sie die Injektionsnadel **nicht** zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche.
- **Kanülensammelbox**

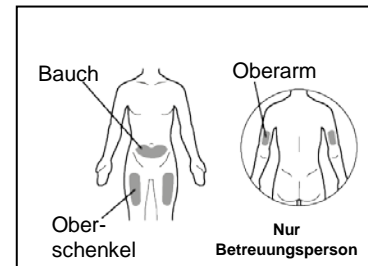
Vorbereitung:

- Stellen Sie die Durchstechflasche(n) vor der Anwendung für etwa 15 Minuten auf eine saubere, ebene Oberfläche ohne direkte Sonneneinstrahlung, damit sie Raumtemperatur annehmen kann/können.
- Versuchen Sie **nicht**, die Durchstechflasche auf andere Weise zu erwärmen.
- **Waschen Sie Ihre Hände** gründlich mit Wasser und Seife.



Injektionsstelle wählen und vorbereiten:

- Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer.
- Lassen Sie die Haut etwa 10 Sekunden lang trocknen, **ohne** die gereinigte Stelle vor der Injektion zu berühren, Luft zu fächeln oder darauf zu blasen.



Für die Injektion können Sie folgende Stellen nutzen:

- Oberschenkel (Vorderseite und Mitte).
- Bauch, außer 5 cm rund um den Bauchnabel.
- Außenseite der Oberarme (nur, wenn eine Betreuungsperson die Injektion verabreicht).
- Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion. Halten Sie dabei mindestens 2,5 Zentimeter Abstand von einer zuletzt gewählten Injektionsstelle.
- Injizieren Sie **nicht** in Stellen, die durch einen Gürtel oder Hosenbund gereizt werden könnten.
- Injizieren Sie **nicht** in Leberflecken, Narben, blaue Flecken oder Bereiche, an denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.

Spritze für die Injektion vorbereiten:

- Die Injektion muss unverzüglich gegeben werden, nachdem die Spritze aufgezogen wurde.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten unter die Haut injiziert werden.
- Berühren Sie **keine** ausgepackten Nadeln und legen Sie sie nicht auf einer Oberfläche ab, nachdem die Kappe entfernt wurde.
- Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn die Nadel irgendeine Fläche berührt hat.

Wichtige Information nach der Injektion:

- **Wenn sich Blutstropfen an der Injektionsstelle sammeln, drücken Sie mindestens 10 Sekunden lang einen sterilen Wattepad oder Verbandsmull auf die Injektionsstelle, bis die Blutung gestillt ist.**
- Wenn sich ein blauer Fleck bildet (kleine Blutung unter der Haut), können Sie auch ein Kühlkissen mit leichtem Druck auf die Stelle halten. Wenn die Blutung nicht aufhört, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Die Injektionsstelle nach der Injektion **nicht** reiben.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen:

Wichtig: Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.

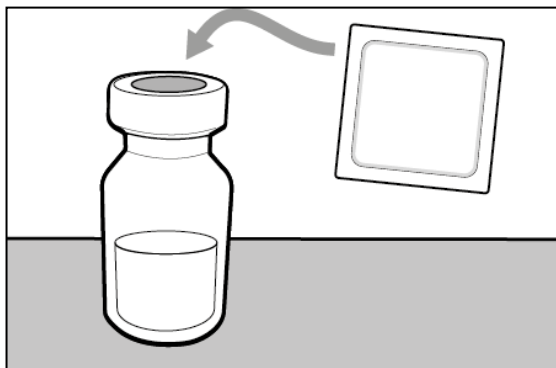
- **Entsorgen Sie alle gebrauchten Kappen, Durchstechflaschen, Nadeln und Spritzen in einer durchstechsischen Kanülensammelbox.**
- Entsorgen Sie Ihre gebrauchten Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Werfen Sie einzelne Kappen, Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln **keinesfalls** in Ihren Haushaltsabfall.
- Wenn Sie keine Kanülensammelbox haben, verwenden Sie einen Haushaltsbehälter,
 - der dicke Kunststoffwände hat.
 - der sich mit einem durchstechsischen Deckel sicher verschließen lässt, sodass die spitzen/scharfen Gegenstände nicht herausfallen können.
 - der während der Verwendung sicher und aufrecht steht.
 - aus dem keine Flüssigkeit austreten kann.
 - der angemessen mit einem Warnhinweis für gefährlichen Abfall im Behälter versehen ist.
- Wenn Ihre Kanülensammelbox fast voll ist, befolgen Sie die geltenden Vorschriften, um Ihre Kanülensammelbox ordnungsgemäß zu entsorgen.
- Entsorgen Sie eine gebrauchte Kanülensammelbox **nicht** in Ihrem Haushaltsabfall, es sei denn, die geltenden Vorschriften lassen dies zu. Sie dürfen Ihre gebrauchte Kanülensammelbox nicht wiederverwenden.

1. Vorbereitung

Schritt 1. Kappe von der Durchstechflasche abnehmen und Oberteil reinigen

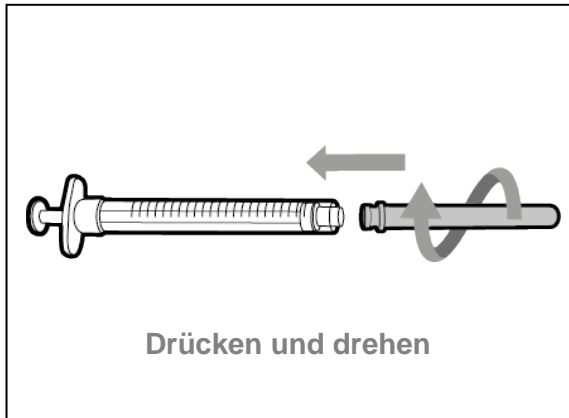


- Nehmen Sie die Kappe von der/den Durchstechflasche(n) ab.
- Entsorgen Sie die Kappe(n) der Durchstechflasche(n) in einer Kanülensammelbox.

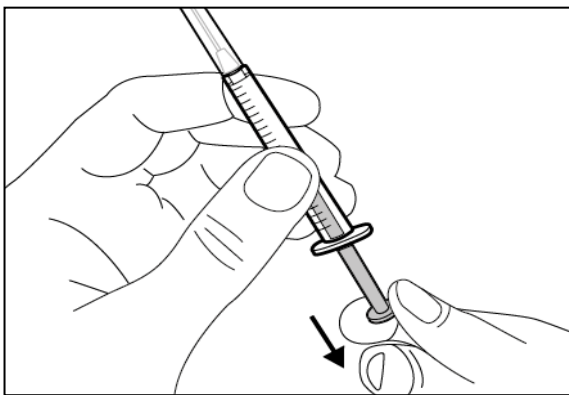


- Wischen Sie die Oberfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche(n) mit einem Alkoholtupfer ab.

Schritt 2. Transfernadel mit Filter auf die Spritze aufsetzen

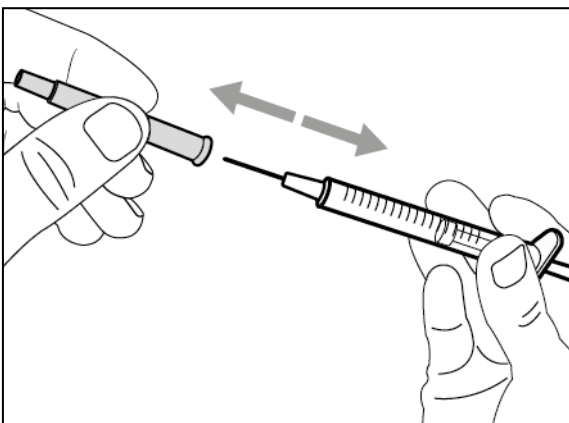


- Setzen Sie die Transfernadel mit Filter auf die Spritze auf und **drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn**, bis sie vollständig einrastet.



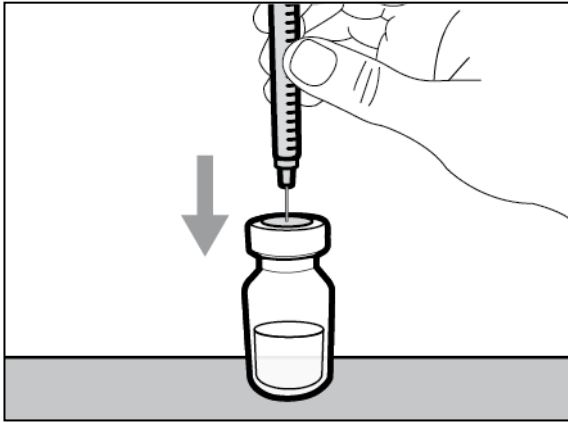
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um Luft in der gleichen Menge wie der verordneten Dosis in die Spritze einzuziehen.

Schritt 3. Kappe von der Transfernadel abziehen

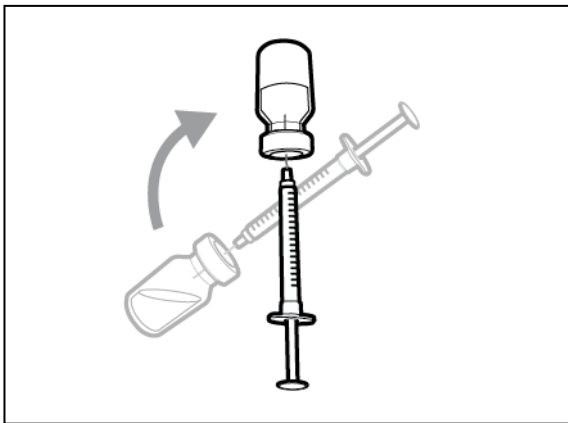


- Halten Sie die Spritze so am Zylinder fest, dass die Transfernadel nach oben zeigt.
- Ziehen Sie die Kappe vorsichtig senkrecht und vom Körper weg von der Transfernadel ab. **Werfen Sie die Kappe nicht weg. Legen Sie die Kappe der Transfernadel auf einer sauberen, ebenen Oberfläche ab.** Sie brauchen die Kappe, um sie nach dem Aufziehen des Arzneimittels wieder auf die Transfernadel aufsetzen zu können.
- **Berühren Sie** die Nadelspitze nicht oder legen Sie sie **nicht** auf einer Oberfläche ab, nachdem die Nadelkappe abgenommen wurde.

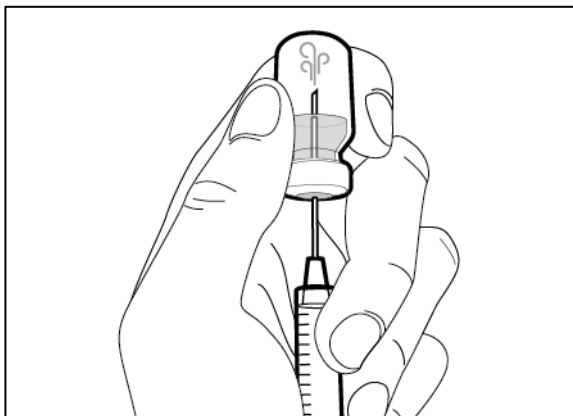
Schritt 4. Luft in die Durchstechflasche injizieren



- Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche und stechen Sie die Spritze mit der Transfernadel senkrecht durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche.

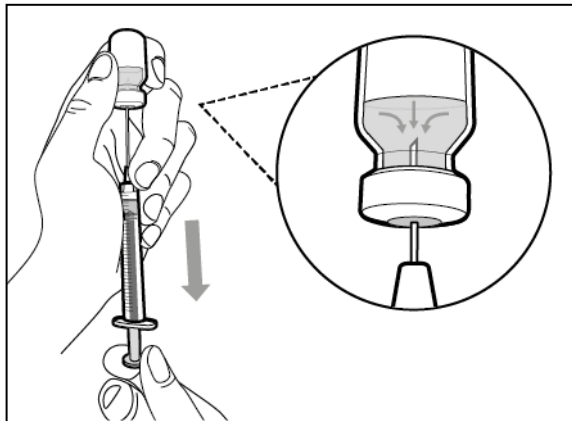


- Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und drehen Sie diese auf den Kopf.



- Drücken Sie mit nach oben gerichteter Nadel den Spritzenkolben nach oben, um die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche **oberhalb des Arzneimittels** zu injizieren.
- Halten Sie den Finger weiterhin auf den Spritzenkolben gedrückt.
- Injizieren Sie **keine** Luft direkt in das Arzneimittel, da sich dadurch Luftblasen oder Schaum im Arzneimittel bilden können.

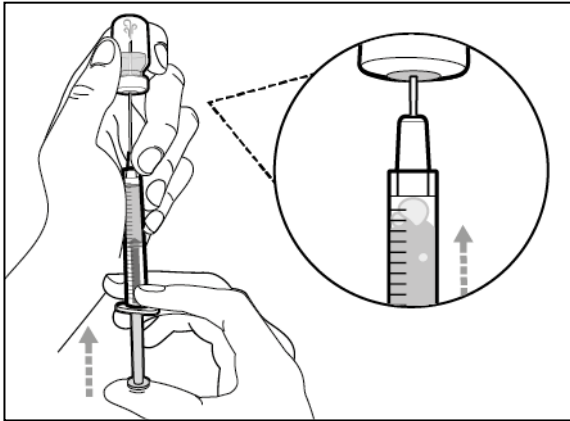
Schritt 5. Arzneimittel in die Spritze übertragen



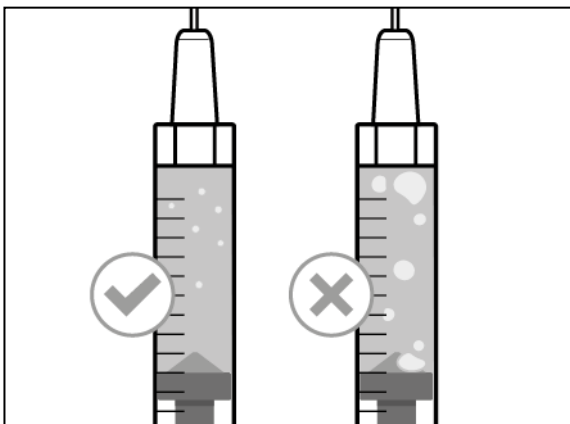
- Ziehen Sie die Spitze der Nadel zurück, bis sie sich **innerhalb des Arzneimittels** befindet.
- Halten Sie die Spritze aufrecht und ziehen Sie den Kolben **langsam** zurück, um **die Spritze** mit einer größeren Menge des **Arzneimittels** als der verordneten Dosis zu **befüllen**.
- **Halten Sie den Kolben fest**, um sicherzustellen, dass er nicht in den Spritzenkörper zurückgezogen wird.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

Wichtig: Wenn Ihre verordnete Dosis größer ist als die Arzneimittelmenge in der Durchstechflasche, **ziehen Sie die gesamte Arzneimittelmenge auf** und fahren Sie nun mit dem Abschnitt „Durchstechflaschen kombinieren“ fort.

Schritt 6. Luftblasen entfernen



- Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und
- **prüfen Sie die Spritze auf größere Luftblasen.** Bei großen Luftblasen könnte eine zu geringe Dosis verabreicht werden.



- **Entfernen Sie größere Luftblasen,** indem Sie mit dem Finger vorsichtig gegen den Spritzenzylinder **klopfen**, bis die Luftblasen in der Spritze nach oben steigen. Schieben Sie die Spitze der Nadel **bis oberhalb des Arzneimittels** und drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu entfernen.
- Wenn die Spritze nun das Arzneimittel in der genau verordneten Dosis oder weniger enthält, bewegen Sie die Nadelspitze wieder **in das Arzneimittel** und ziehen Sie den Kolben langsam heraus, bis sich **mehr** Arzneimittel in der Spritze befindet, als Sie für Ihre **verordnete Dosis** benötigen.
- Achten Sie darauf, dass Sie den Kolben nicht ganz aus der Spritze herausziehen.
- Wiederholen Sie die oben beschriebenen Schritte, bis alle größeren Luftblasen entfernt sind.

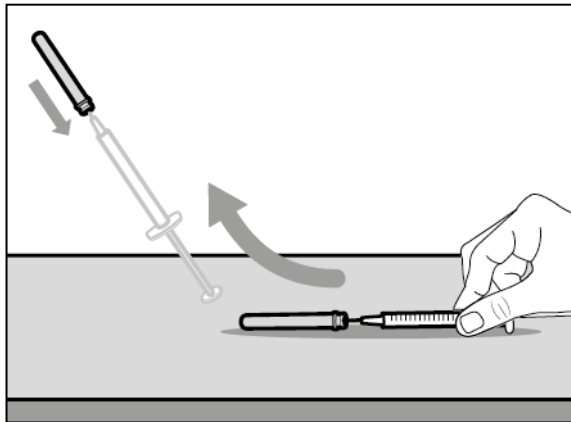
Hinweis: Achten Sie darauf, dass sich genügend Arzneimittel in der Spritze befindet, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren. Wenn Sie nicht das gesamte Arzneimittel entnehmen können, stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht hin, um das restliche Arzneimittel aufziehen zu können.



Verwenden Sie die TransfERNadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels, da dies zu Schmerzen und Blutungen führen kann.

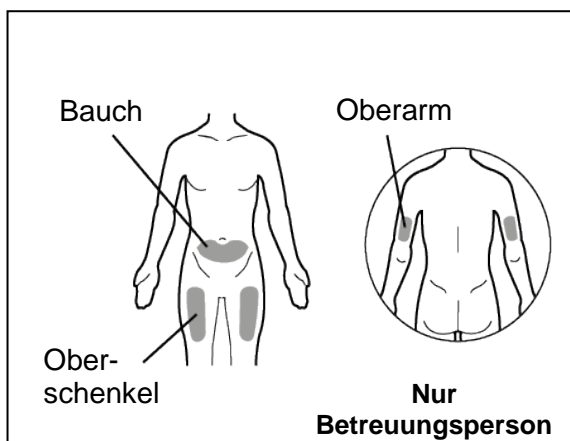
2. Injektion

Schritt 7. Kappe auf die Transfernadel aufsetzen



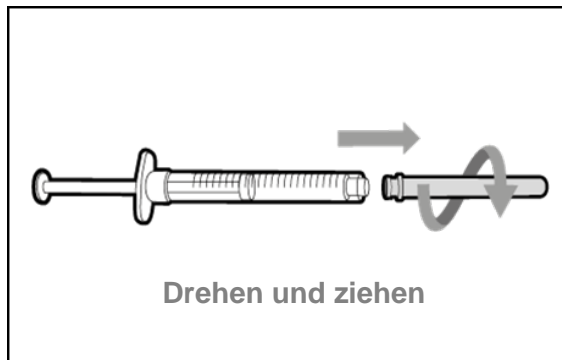
- Ziehen Sie die Spritze mit der Transfernadel aus der Durchstechflasche.
- **Schieben** Sie die Transfernadel **mit einer Hand** in die Kappe und **drehen** Sie die Nadel zum Aufsetzen der Kappe **nach oben**.
- Nachdem die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die Kappe der Transfernadel **mit einer Hand** auf die Spritze, bis sie vollständig eingerastet ist, damit Sie sich nicht versehentlich mit der Nadel verletzen.

Schritt 8. Injektionsstelle reinigen



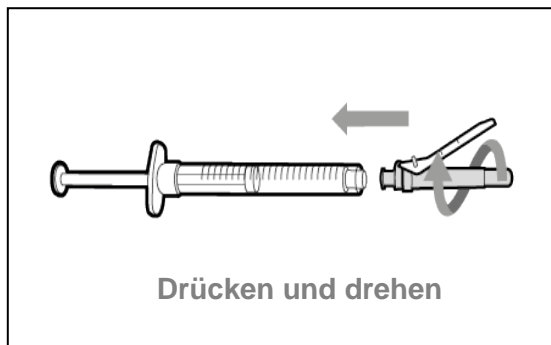
- Wählen Sie die Injektionsstelle und **reinigen** Sie sie mit einem Alkoholtupfer.

Schritt 9. Verwendete Transfernadel von der Spritze abnehmen



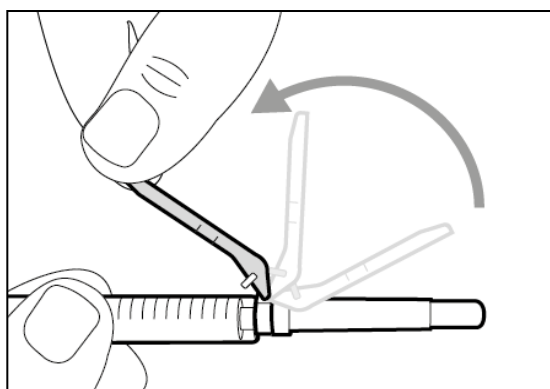
- Nehmen Sie die verwendete Transfernadel von der Spritze ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig abziehen.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Transfernadel in einer Kanülensammelbox.

Schritt 10. Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen



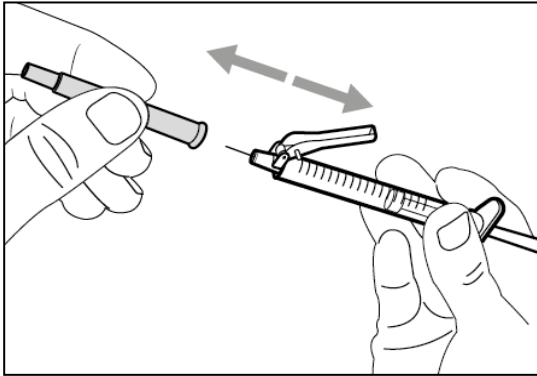
- Setzen Sie die Injektionsnadel auf die Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.

Schritt 11. Nadelschutz zurückziehen



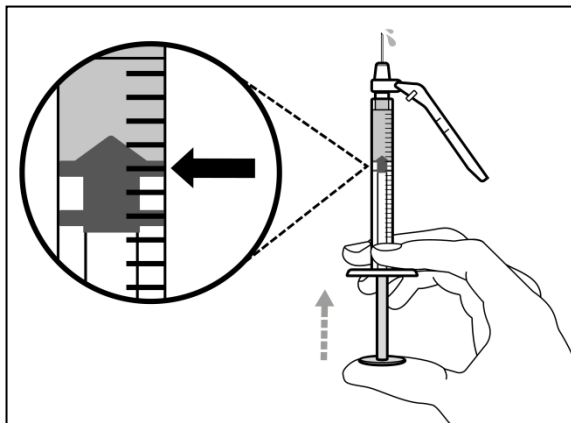
- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg **in Richtung** des Spritzenzylinders.

Schritt 12. Kappe von der Injektionsnadel abnehmen



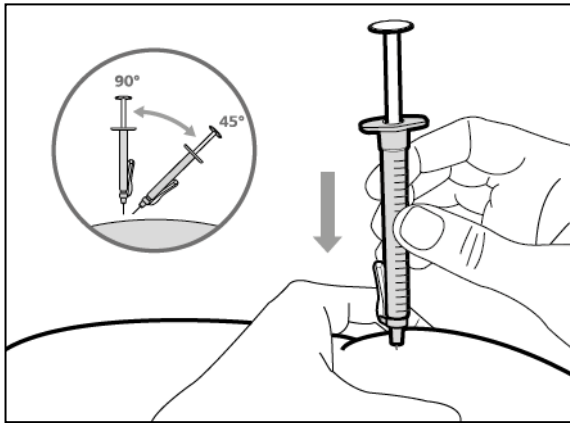
- Ziehen Sie die Kappe der Injektionsnadel **gerade** und **vorsichtig** von der Spritze ab.
- Entsorgen Sie die Kappe in einer Kanülensammelbox.
- Berühren Sie die Nadelspitze nicht und achten Sie darauf, dass die Spitze nicht in Kontakt mit Oberflächen kommt.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten injiziert werden.

Schritt 13. Kolben auf verordnete Dosis einstellen



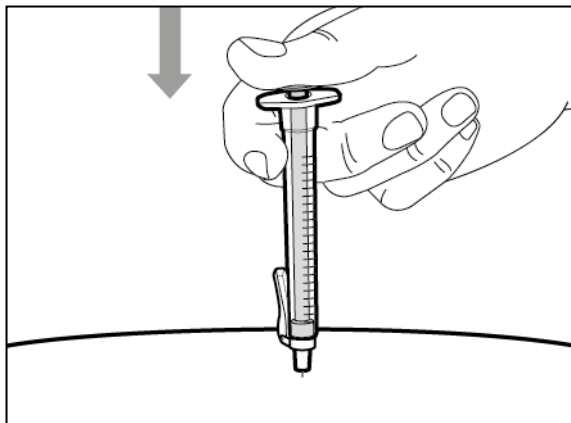
- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze, um die verordnete Dosis einzustellen.
- **Überprüfen Sie Ihre Dosierung** und achten Sie darauf, dass sich der obere Rand des Kolbens genau auf der Markierung der Spritze entsprechend Ihrer verordneten Dosis befindet.

Schritt 14. Subkutane Injektion (unter die Haut)



- Bilden Sie eine Hautfalte an der gewählten Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel vollständig in einem **Winkel von 45° bis 90°** rasch ein. Halten Sie die Spritze während des Einstechens **nicht** am Kolben fest und drücken Sie diesen nicht herunter.
- Halten Sie die Spritze in dieser Position und lassen Sie die Hautfalte los.

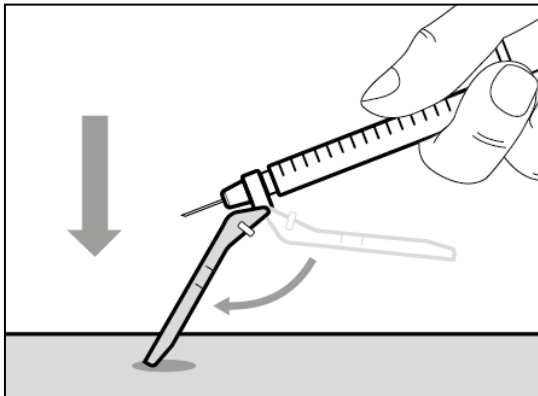
Schritt 15. Arzneimittel injizieren



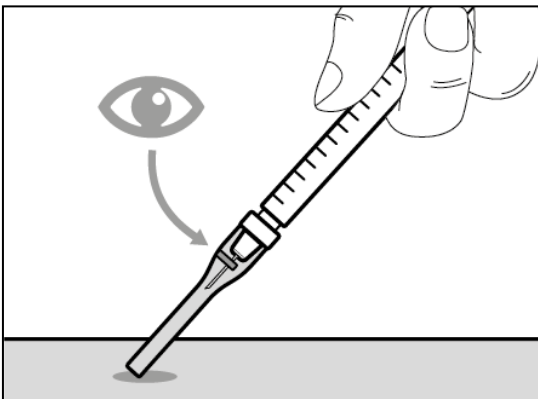
- Drücken Sie den Kolben vorsichtig komplett herunter und injizieren Sie langsam das gesamte Arzneimittel.
- Ziehen Sie die Nadel und die Spritze im gleichen Winkel aus der Injektionsstelle heraus, wie Sie sie eingeführt haben.

3. Entsorgung

Schritt 16. Nadel mit Nadelschutz abdecken

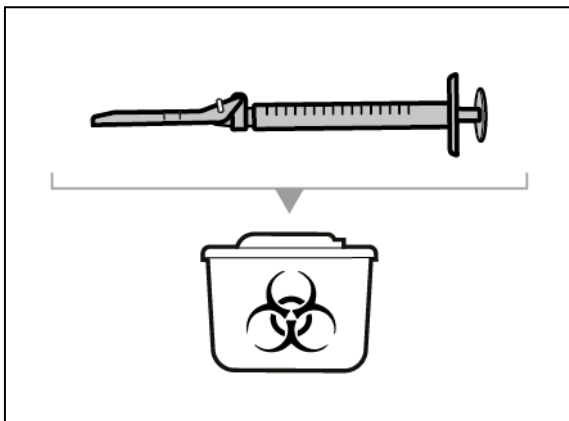


- Klappen Sie den Nadelschutz um 90° vom Spritzenzylinder weg.
- **Halten Sie die Spritze in einer Hand und drücken Sie den Nadelschutz** mit einer schnellen, kräftigen Bewegung gegen eine ebene Fläche, bis es „Klick“ macht.



- Wenn Sie kein „Klick“ hören, überprüfen Sie, ob die Nadel vollständig vom Nadelschutz abgedeckt ist.
- Lassen Sie Ihre Finger in jedem Fall hinter dem Nadelschutz und berühren Sie die Nadel nicht.
- Ziehen Sie die Injektionsnadel **nicht** ab.

Schritt 17. Spritze und Nadel entsorgen

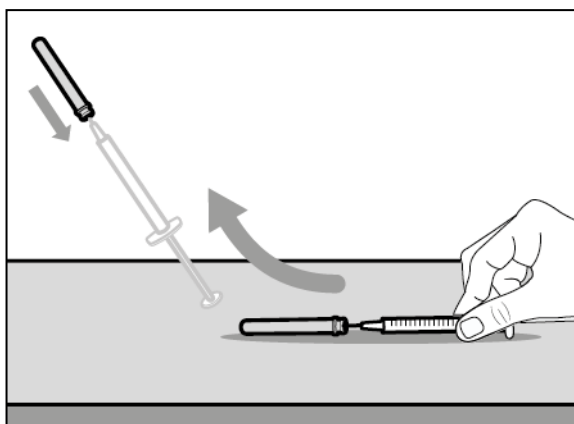


- Entsorgen Sie Ihre benutzten Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen“.
- Ziehen Sie die gebrauchte Injektionsnadel **nicht** von der Spritze ab.
- Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Injektionsnadel auf.
- **Wichtig:** Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.
- Entsorgen Sie benutzte Kappen, Durchstechflasche(n), Nadeln und Spritzen in einer Kanülensammelbox oder in einem durchstechtsicheren Behälter.

Durchstechflaschen kombinieren

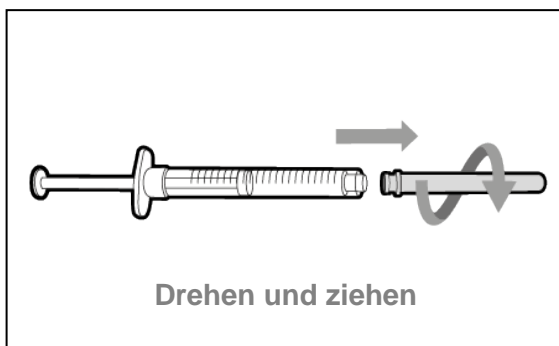
Wenn Sie mehr als 1 Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis anzuwenden, führen Sie die folgenden Schritte aus, nachdem Sie das Arzneimittel aus der ersten Durchstechflasche aufgezogen haben, wie in Schritt 5. beschrieben. Für jede Durchstechflasche ist eine neue Transfernadel zu verwenden.

Schritt A. Kappe auf die Transfernadel aufsetzen



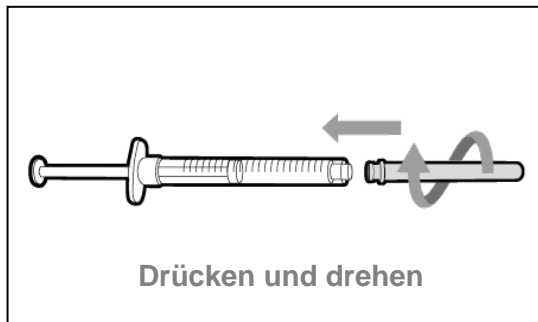
- Ziehen Sie die Spritze mit der Transfernadel aus der ersten Durchstechflasche.
- Schieben Sie die Transfernadel **mit einer Hand** in die Kappe und **drehen Sie** die Nadel zum Aufsetzen der Kappe **nach oben**.
- Nachdem die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die Kappe der Transfernadel **mit einer Hand** auf die Spritze, bis sie vollständig eingerastet ist, damit Sie sich nicht versehentlich mit der Nadel verletzen.

Schritt B. Verwendete Transfernadel von der Spritze abnehmen



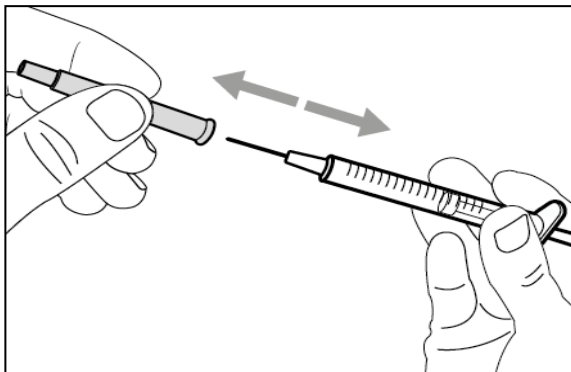
- Nehmen Sie die verwendete Transfernadel von der Spritze, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig abziehen.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Transfernadel in einer Kanülensammelbox.

Schritt C. Neue Transfernadel mit Filter auf die Spritze aufsetzen



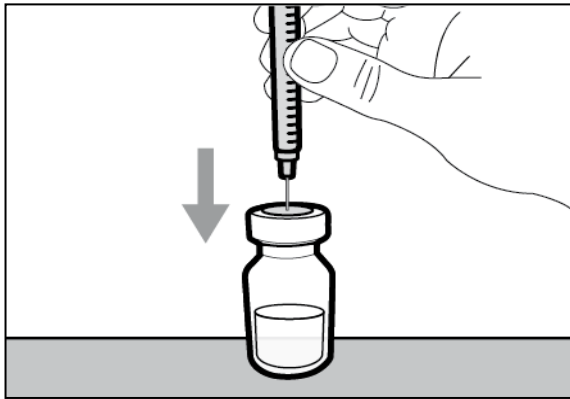
- Setzen Sie die **neue** Transfernadel auf die gleiche Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück und lassen Sie etwas Luft in die Spritze.

Schritt D. Kappe von der Transfernadel abziehen

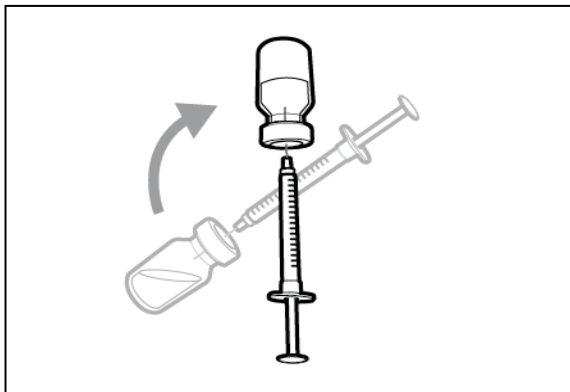


- Halten Sie die Spritze so am Zylinder fest, dass die Transfernadel nach oben zeigt.
- Ziehen Sie die Kappe vorsichtig senkrecht und vom Körper weg von der Transfernadel ab. **Werfen Sie die Kappe nicht weg.** Sie brauchen die Kappe, um sie nach dem Transfer des Arzneimittels wieder auf die Transfernadel aufsetzen zu können.
- **Berühren Sie die Nadelspitze nicht.**

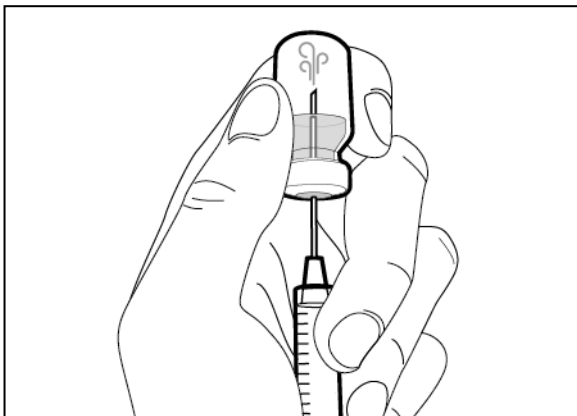
Schritt E. Luft in die Durchstechflasche injizieren



- Stellen Sie die neue Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche und stechen Sie die Spritze mit der neuen Transferradel senkrecht durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche.

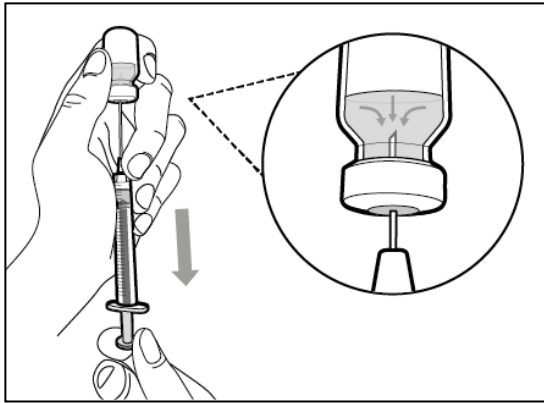


- Lassen Sie die Transferradel in der Durchstechflasche und drehen Sie diese auf den Kopf.



- Injizieren Sie mit nach oben gerichteter Nadel die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche **oberhalb des Arzneimittels**.
- Halten Sie den Finger weiterhin auf den Spritzenkolben gedrückt. Injizieren Sie **keine** Luft direkt in das Arzneimittel, da sich dadurch Luftblasen oder Schaum im Arzneimittel bilden können.

Schritt F. Arzneimittel in die Spritze übertragen



- Ziehen Sie die Spitze der Nadel zurück, bis sie sich **innerhalb des Arzneimittels** befindet.
- Halten Sie die Spritze aufrecht und ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um **die Spritze mit** einer größeren Menge des **Arzneimittels** als der verordneten Dosis zu **befüllen**.
- **Halten Sie den Kolben fest**, um sicherzustellen, dass er nicht in den Spritzenkörper zurückgezogen wird.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

Hinweis: Achten Sie darauf, dass sich genügend Arzneimittel in der Spritze befindet, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren. Wenn Sie nicht das gesamte Arzneimittel entnehmen können, stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht hin, um das restliche Arzneimittel aufziehen zu können.



Verwenden Sie die Transfernadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels, da dies zu Schmerzen und Blutungen führen kann.

Wiederholen Sie die Schritte A bis F mit jeder weiteren Durchstechflasche, bis sich eine größere Menge des Arzneimittels in der Spritze befindet als Sie für Ihre verordnete Dosis benötigen. Nachdem Sie diesen Vorgang abgeschlossen haben, lassen Sie die Transfernadel in der Durchstechflasche und fahren Sie mit Schritt 6 „Luftblasen entfernen“ fort. Führen Sie anschließend alle weiteren Schritte aus.

Durchstechflaschenadapter mit Filter
Option
(Zum Transfer des Arzneimittels aus der Durchstechflasche in die Spritze)



Gebrauchsanleitung
Hemlibra
Injektion
Einzeldosis-Durchstechflasche(n)

Lesen Sie die Gebrauchsanleitung aufmerksam durch und befolgen Sie alle Anweisungen, bevor Sie Hemlibra injizieren. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen die notwendigen Vorbereitungen, die richtige Dosierung und die passende Injektionstechnik zeigen, bevor Sie Hemlibra erstmals selbst anwenden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fragen haben.

Wichtige Informationen:

Verwenden Sie diese Anleitung nicht, wenn Sie eine Transfer-Nadel verwenden, um Hemlibra aus der Durchstechflasche aufzuziehen.

Diese Anleitung ist nur für den Gebrauch mit dem Durchstechflaschenadapter bestimmt.

- Injizieren Sie **weder** sich selbst **noch** jemand anderem, bevor Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal darin unterwiesen wurden.
- Überzeugen Sie sich, dass die Bezeichnung Hemlibra auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche steht.
- Lesen Sie das Etikett, bevor Sie die Durchstechflasche anbrechen. Überzeugen Sie sich, dass das Arzneimittel die richtige Stärke hat, damit Sie die Dosis anwenden können, die Ihnen verordnet wurde. Sie brauchen eventuell mehr als eine Durchstechflasche, um sich selbst die richtige Gesamtdosis zu injizieren.
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche. **Verwenden Sie das Produkt nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- **Verwenden Sie die Durchstechflasche nur einmal.** Nachdem Sie Ihre Dosis injiziert haben, entsorgen Sie die nicht verwendete Hemlibra Lösung mit der Durchstechflasche. Heben Sie **keine** Reste des Arzneimittels in der Durchstechflasche für den späteren Gebrauch auf.
- **Verwenden Sie nur Spritzen, Durchstechflaschenadapter und Injektionsnadeln, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.**
- **Verwenden Sie Spritzen, Durchstechflaschenadapter und Injektionsnadeln nur einmal. Entsorgen Sie alle gebrauchten Kappen, Durchstechflasche(n), Spritzen und Nadeln.**
- Wenn Ihre verordnete Dosis mehr als 2 ml beträgt, benötigen Sie mehr als eine subkutane Injektion mit Hemlibra. Besprechen Sie die Vorgehensweise für die Injektionen mit Ihrem Arzt.
- Injizieren Sie Hemlibra unter die Haut.

Aufbewahrung von Hemlibra Durchstechflaschen:

- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Kühlschrank auf (2 °C bis 8 °C). **Nicht** einfrieren.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Originalumkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Die gesamte Aufbewahrungszeit des Arzneimittels außerhalb des Kühlschranks und bei Raumtemperatur darf 7 Tage nicht überschreiten.
- Entsorgen Sie Durchstechflaschen, die länger als 7 Tage bei Raumtemperatur oder die bei Temperaturen über 30 °C aufbewahrt wurden.
- Bewahren Sie Durchstechflaschen für Kinder unzugänglich auf.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank und lassen Sie die Lösung Raumtemperatur (unter 30 °C) annehmen, bevor Sie mit der Vorbereitung der Injektion beginnen.
- Durchstechflasche **nicht schütteln**.

Aufbewahrung von Durchstechflaschenadaptern, Nadeln und Spritzen:

- Halten Sie Durchstechflaschenadapter, Injektionsnadel und Spritze trocken.
- Bewahren Sie den Durchstechflaschenadapter, die Injektionsnadel und die Spritze für Kinder unzugänglich auf.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial überprüfen:

- Tragen Sie alle unten genannten Verbrauchsmaterialien zusammen, um die Injektion vorzubereiten und zu verabreichen.
- **Überprüfen** Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton, dem Etikett der Durchstechflasche und auf den unten genannten Verbrauchsmaterialien. **Verwenden Sie** die Produkte **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- **Verwenden Sie** die Durchstechflasche **nicht**, wenn:
 - das Arzneimittel trüb oder verfärbt aussieht.
 - das Arzneimittel Schwebeteilchen enthält.
 - die Kappe auf dem Gummistopfen fehlt.
- Überprüfen Sie die Verbrauchsmaterialien auf Beschädigung. **Verwenden Sie die Produkte nicht**, wenn sie beschädigt erscheinen oder zu Boden gefallen sind.
- Legen Sie die Verbrauchsmaterialien auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Arbeitsfläche.

**Im Umkarton
enthalten:**

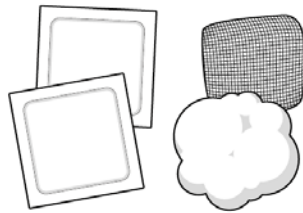


- **Durchstechflasche mit Arzneimittel**



- **Hemlibra® Gebrauchsanleitung**

**Nicht im Umkarton
enthalten:**



- **Alkoholtupfer**
Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche einen neuen Alkoholtupfer verwenden.

- **Verbandsmull**
- **Wattepad**

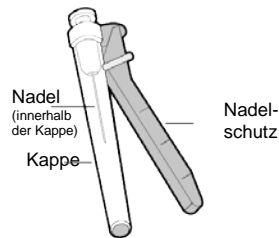
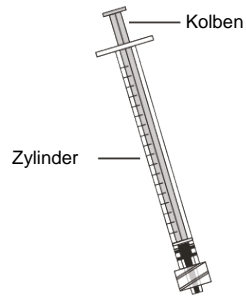


- **Durchstechflaschenadapter mit Filter**
(zum Aufsetzen auf die Durchstechflasche)

Hinweis: Dient zum Transfer des Arzneimittels aus der Durchstechflasche in die Spritze. Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche einen neuen Durchstechflaschenadapter verwenden.



Führen Sie die Injektionsnadel nicht in den Durchstechflaschenadapter ein.



- **Spritze mit Kolben mit geringem Totvolumen (LDS)**

Wichtig:

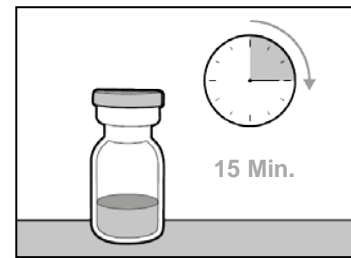
- Verwenden Sie für die Injektion bis zu 1 ml eine **1-ml-LDS-Spritze**.
- Verwenden Sie für die Injektion von mehr als 1 ml eine **2-ml- oder 3-ml-LDS-Spritze**.

Hinweis: Verwenden Sie **keine** 2-ml- oder 3-ml-Spritze für Dosen bis zu 1 ml.

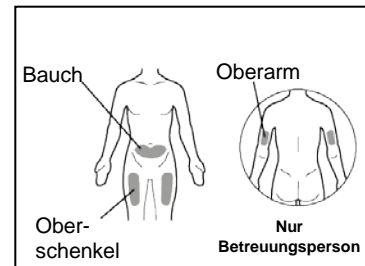
- **Injektionsnadel mit Nadelschutzsystem** (zur Injektion von Arzneimitteln verwendet)
- Führen Sie die Injektionsnadel **nicht** in den Durchstechflaschenadapter ein und verwenden Sie die Injektionsnadel **nicht** zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche.
- **Kanülensammelbox**

Vorbereitung:

- Stellen Sie die Durchstechflasche(n) vor der Anwendung für etwa 15 Minuten auf eine saubere, ebene Oberfläche ohne direkte Sonneneinstrahlung, damit sie Raumtemperatur annehmen kann/können.
- Versuchen Sie **nicht**, die Durchstechflasche auf andere Weise zu erwärmen.
- **Waschen Sie Ihre Hände** gründlich mit Wasser und Seife.

**Injektionsstelle wählen und vorbereiten:**

- Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer.
- Lassen Sie die Haut etwa 10 Sekunden lang trocknen, **ohne** die gereinigte Stelle vor der Injektion zu berühren, Luft zu fächeln oder darauf zu blasen.

**Für die Injektion können Sie folgende Stellen nutzen:**

- Oberschenkel (Vorderseite und Mitte).
- Bauch, außer 5 cm rund um den Bauchnabel.
- Außenseite der Oberarme (nur, wenn eine Betreuungsperson die Injektion verabreicht).
- Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion. Halten Sie dabei mindestens 2,5 Zentimeter Abstand von einer zuletzt gewählten Injektionsstelle.
- Injizieren Sie **nicht** in Stellen, die durch einen Gürtel oder Hosenbund gereizt werden könnten.
- Injizieren Sie **nicht** in Leberflecken, Narben, blaue Flecken oder Bereiche, an denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.

Spritze für die Injektion vorbereiten:

- Die Injektion muss unverzüglich gegeben werden, nachdem die Spritze aufgezogen wurde.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten unter die Haut injiziert werden.
- Berühren Sie **keine** ausgepackten Nadeln und legen Sie sie nicht auf einer Oberfläche ab, nachdem die Kappe entfernt wurde.
- Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn die Nadel irgendeine Fläche berührt hat.

Wichtige Information nach der Injektion:

- **Wenn sich Blutstropfen an der Injektionsstelle sammeln, können Sie mindestens 10 Sekunden lang einen sterilen Wattepad oder Verbandsmull auf die Injektionsstelle drücken, bis die Blutung gestillt ist.**
- Wenn sich ein blauer Fleck bildet (kleine Blutung unter der Haut), können Sie auch ein Kühlkissen mit leichtem Druck auf die Stelle halten. Wenn die Blutung nicht aufhört, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Die Injektionsstelle nach der Injektion **nicht** reiben.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen:

Wichtig: Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.

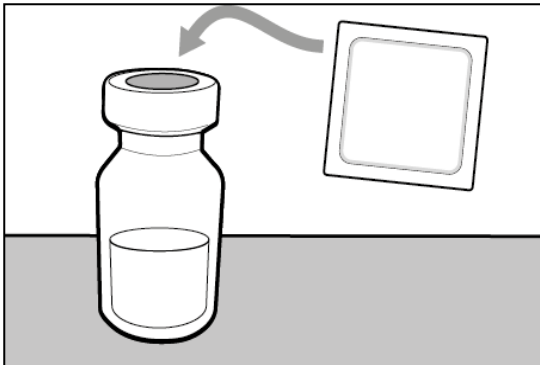
- **Entsorgen Sie alle gebrauchten Kappen, Durchstechflasche(n), Durchstechflaschenadapter, Nadeln sowie Spritzen in einer durchstechtsicheren Kanülensammelbox.**
- Entsorgen Sie Ihre gebrauchten Durchstechflaschenadapter, Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Werfen Sie einzelne Kappen, Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln **keinesfalls** in Ihren Haushaltsabfall.
- Wenn Sie keine Kanülensammelbox haben, verwenden Sie einen Haushaltsbehälter,
 - der dicke Kunststoffwände hat.
 - der sich mit einem durchstechtsicheren Deckel sicher verschließen lässt, sodass die spitzen/scharfen Gegenstände nicht herausfallen können.
 - der während der Verwendung sicher und aufrecht steht.
 - aus dem keine Flüssigkeit austreten kann.
 - der angemessen mit einem Warnhinweis für gefährlichen Abfall im Behälter versehen ist.
- Wenn Ihre Kanülensammelbox fast voll ist, befolgen Sie die geltenden Vorschriften, um Ihre Kanülensammelbox ordnungsgemäß zu entsorgen.
- Entsorgen Sie eine gebrauchte Kanülensammelbox **nicht** in Ihrem Haushaltsabfall, es sei denn, die geltenden Vorschriften lassen dies zu. Sie dürfen Ihre gebrauchte Kanülensammelbox **nicht** wiederverwenden.

1. Vorbereitung

Schritt 1. Kappe von der Durchstechflasche abnehmen und Oberteil reinigen

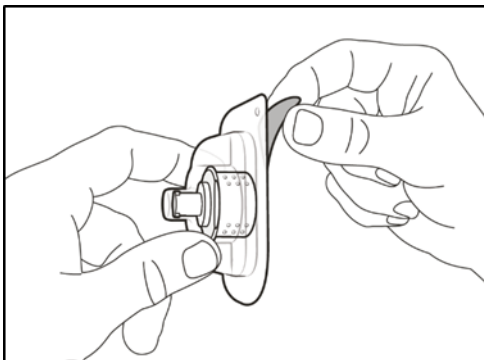


- Nehmen Sie die Kappe von der/den Durchstechflasche(n) ab.
- Entsorgen Sie die Kappe(n) der Durchstechflasche(n) in einer Kanülensammelbox.



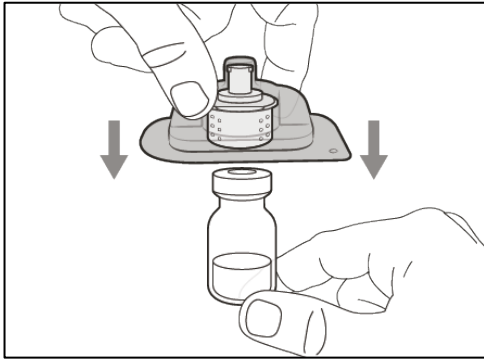
- Wischen Sie die Oberfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche(n) mit einem Alkoholtupfer ab.

Schritt 2. Durchstechflaschenadapter auf die Durchstechflasche aufsetzen

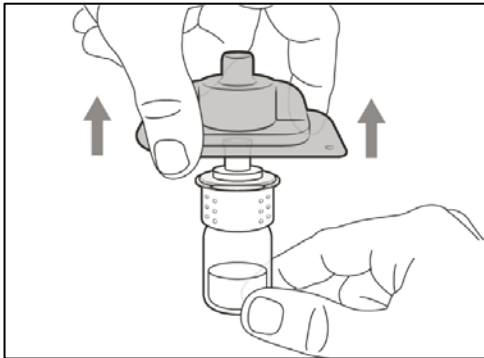


- Zum Öffnen der Blisterpackung ziehen Sie die Folie von der Rückseite ab.
Nehmen Sie den Durchstechflaschenadapter **nicht** aus der durchsichtigen Plastik-Blisterpackung **heraus**.



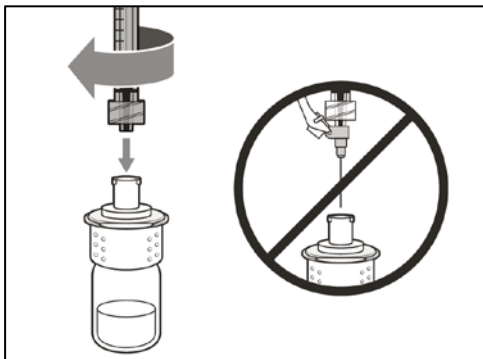


- Drücken Sie die Plastik-Blisterpackung mit dem Durchstechflaschenadapter fest auf die neue Durchstechflasche, bis Sie ein "**Klick**" hören.



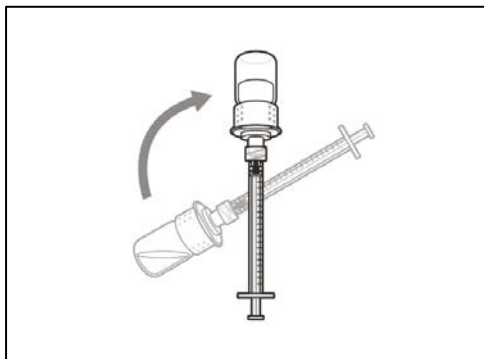
- Nehmen Sie die Plastik-Blisterpackung ab und entsorgen Sie sie.
- Berühren Sie **nicht** die Spitze des Durchstechflaschenadapters.

Schritt 3. Verbinden Sie die Spritze mit dem Durchstechflaschenadapter

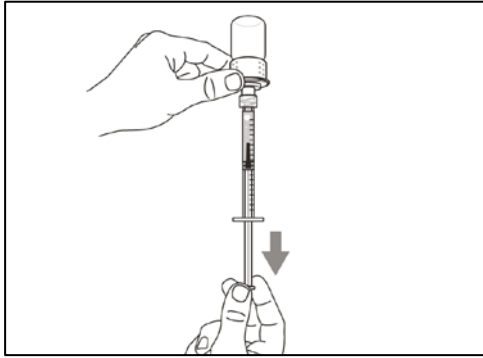


- **Entfernen Sie die Kappe von der Spritze** (falls erforderlich).
- **Drücken und drehen Sie die Spritze im Uhrzeigersinn** auf den Durchstechflaschenadapter, bis sie vollständig einrastet.

Schritt 4. Transferieren Sie das Arzneimittel in die Spritze



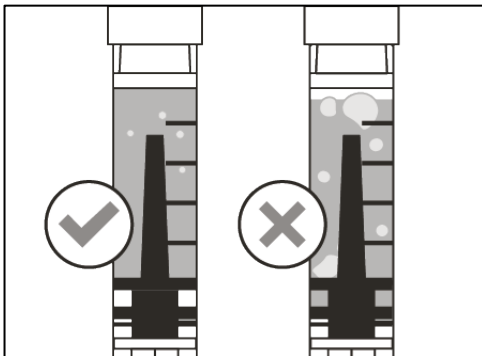
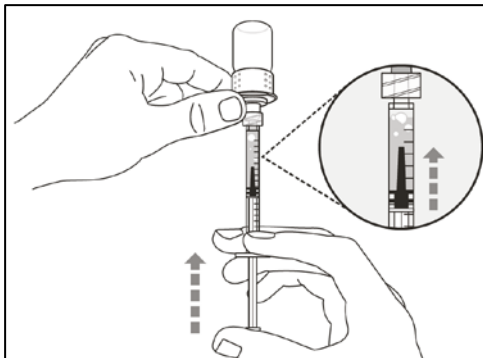
- Halten Sie den Durchstechflaschenadapter auf der Spritze fest und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf.



- Ziehen Sie mit nach oben gerichteter Spritze den Kolben langsam zurück, um **die Spritze mit** einer größeren Menge des **Arzneimittels** zu **befüllen**, als Sie für Ihre verordnete Dosis benötigen.
- **Halten Sie den Kolben fest**, um sicherzustellen, dass er nicht in den Spritzenkörper zurückgezogen wird.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

Wichtig: Wenn Ihre verordnete Dosis größer ist als die Arzneimittelmenge in der Durchstechflasche, **ziehen Sie die gesamte Arzneimittelmenge auf** und fahren Sie nun mit dem Abschnitt „Durchstechflaschen kombinieren“ fort.

Schritt 5. Luftblasen entfernen

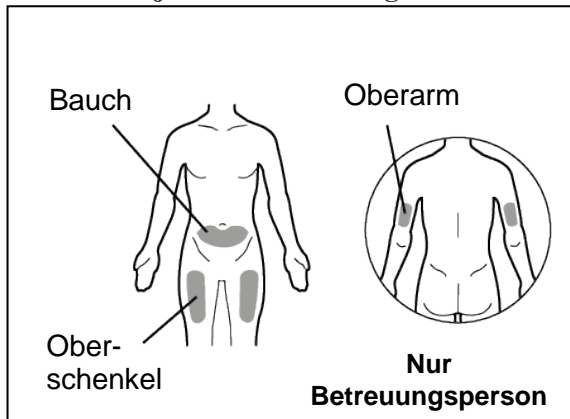


- Lassen Sie die Durchstechflasche und die Spritze verbunden und **prüfen Sie die Spritze auf größere Luftblasen**. Bei großen Luftblasen könnte eine zu geringe Dosis verabreicht werden.
- **Entfernen Sie größere Luftblasen**, indem Sie mit dem Finger vorsichtig gegen den Spritzenzylinder **klopfen**, bis die Luftblasen in der Spritze nach oben steigen. **Drücken Sie den Kolben langsam**, um die größeren Luftblasen aus der Spritze zu entfernen.
- Wenn die Spritze nun das Arzneimittel in der genau verordneten Dosis oder weniger enthält, ziehen Sie den Kolben langsam heraus, bis sich **mehr** Arzneimittel in der Spritze befindet, als Sie für Ihre **verordnete Dosis** benötigen.
- Achten Sie darauf, dass Sie den Kolben nicht ganz aus der Spritze herausziehen.
- Wiederholen Sie die oben beschriebenen Schritte, bis alle größeren Luftblasen entfernt sind.

Hinweis: Achten Sie darauf, dass sich genügend Arzneimittel in der Spritze befindet, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren.

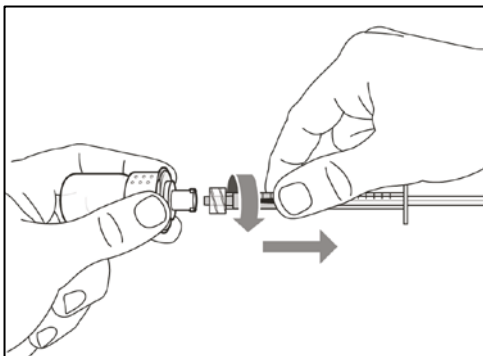
2. Injektion

Schritt 6. Injektionsstelle reinigen



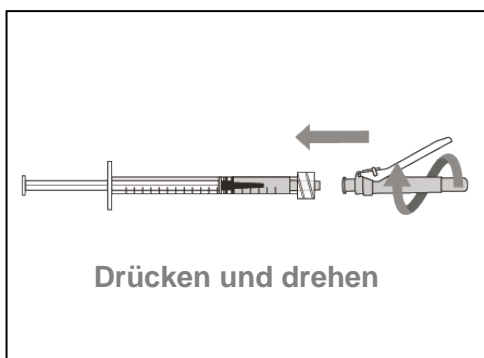
- Wählen Sie die Injektionsstelle und **reinigen** Sie sie mit einem Alkoholtupfer.

Schritt 7. Spritze vom Durchstechflaschenadapter abnehmen



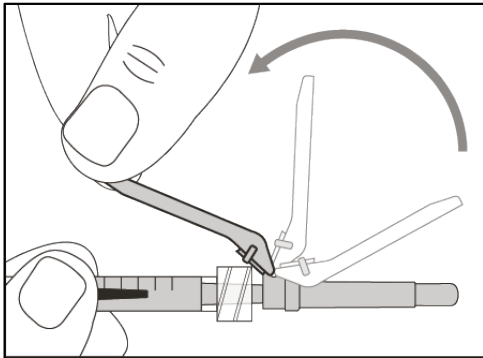
- Nehmen Sie die Spritze von dem Durchstechflaschenadapter ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig ziehen.
- Entsorgen Sie die/den gebrauchte(n) Durchstechflasche/Durchstechflaschenadapter in einer Kanülensammelbox.

Schritt 8. Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen



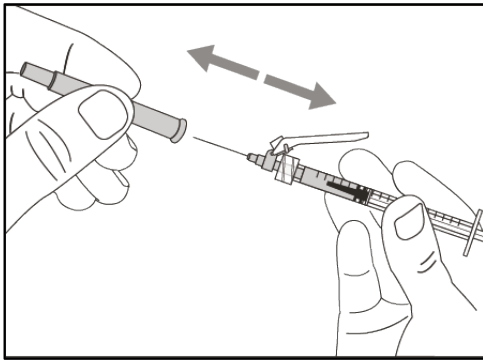
- Setzen Sie die Injektionsnadel auf die Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.
- Führen Sie die Injektionsnadel **nicht** in den Durchstechflaschenadapter ein und verwenden Sie die Injektionsnadel **nicht** zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche.

Schritt 9. Nadelschutz zurückziehen



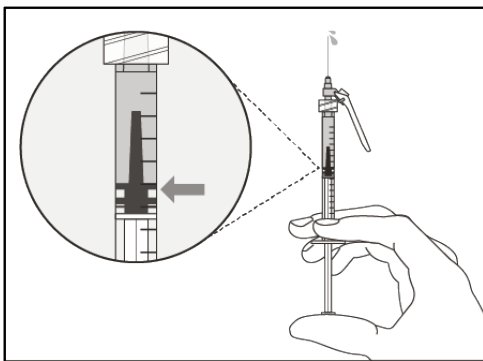
- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg **in Richtung** des Spritzenzylinders.

Schritt 10. Kappe von der Injektionsnadel abnehmen



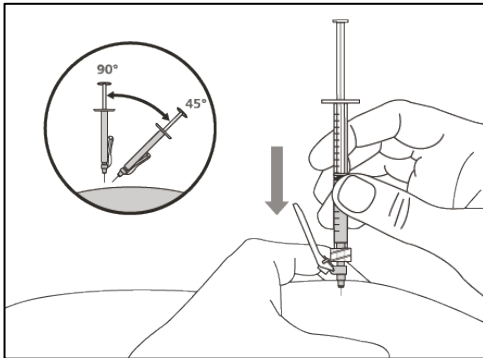
- Ziehen Sie die Kappe der Injektionsnadel **gerade** und **vorsichtig** von der Spritze ab.
- Entsorgen Sie die Kappe in einer Kanülensammelbox.
- **Berühren Sie** die Nadelspitze **nicht** und achten Sie darauf, dass die Spitze nicht in Kontakt mit Oberflächen kommt.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten injiziert werden.

Schritt 11. Kolben auf verordnete Dosis einstellen

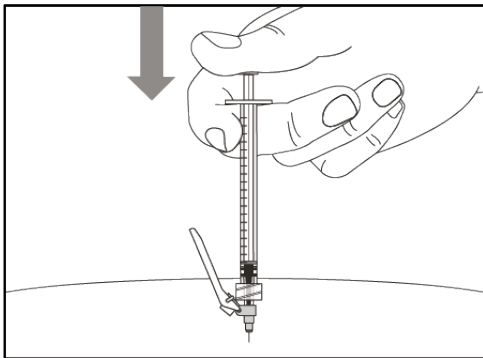


- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze, um die verordnete Dosis einzustellen.
- **Überprüfen Sie Ihre Dosierung** und achten Sie darauf, dass sich der obere Rand des Kolbens genau auf der Markierung der Spritze entsprechend Ihrer verordneten Dosis befindet.

Schritt 12. Subkutane Injektion (unter die Haut)



Schritt 13. Arzneimittel injizieren

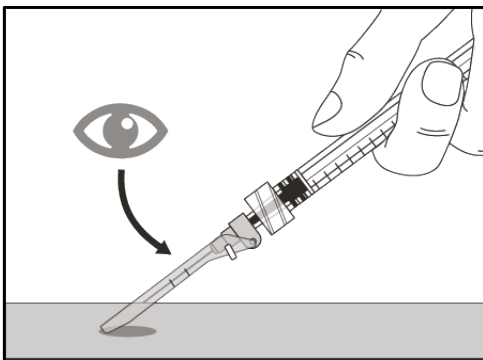
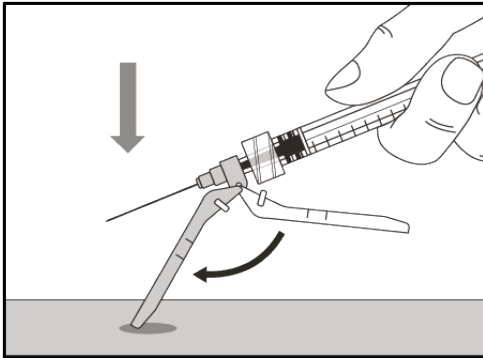


- Bilden Sie eine Hautfalte an der gewählten Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel vollständig in einem **Winkel von 45° bis 90°** rasch ein. Halten Sie die Spritze während des Einstechens **nicht** am Kolben fest und drücken Sie diesen nicht herunter.
- Halten Sie die Spritze in dieser Position und lassen Sie die Hautfalte los.

- Drücken Sie den Kolben vorsichtig komplett herunter und injizieren Sie langsam das gesamte Arzneimittel.
- Ziehen Sie die Nadel und die Spritze im gleichen Winkel aus der Injektionsstelle heraus, wie Sie sie eingeführt haben.

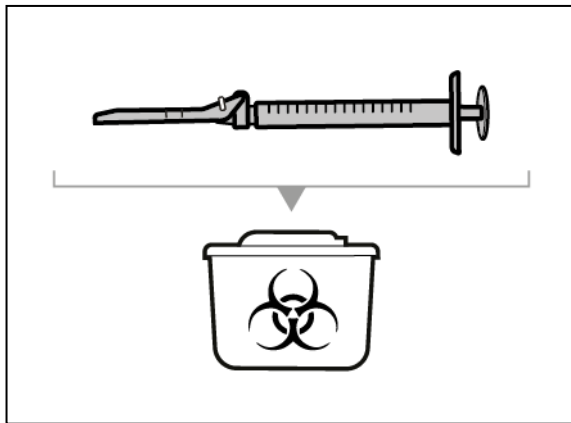
3. Entsorgung

Schritt 14. Nadel mit Nadelschutz abdecken



- Klappen Sie den Nadelschutz um 90° vom Spritzenzylinder weg.
- **Halten Sie die Spritze in einer Hand und drücken Sie den Nadelschutz** mit einer schnellen, kräftigen Bewegung gegen eine ebene Fläche, bis es „Klick“ macht.
- Wenn Sie kein „Klick“ hören, überprüfen Sie, ob die Nadel vollständig vom Nadelschutz abgedeckt ist.
- Lassen Sie Ihre Finger in jedem Fall hinter dem Nadelschutz und berühren Sie die Nadel nicht.
- Ziehen Sie die Injektionsnadel **nicht** ab.

Schritt 15. Spritze und Nadel entsorgen

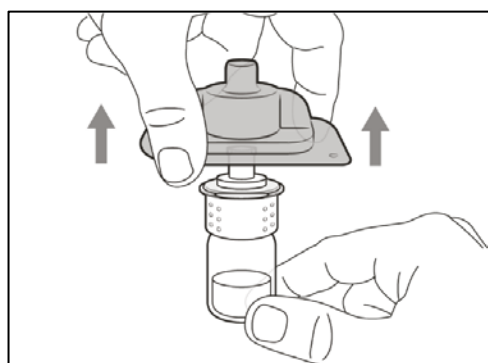
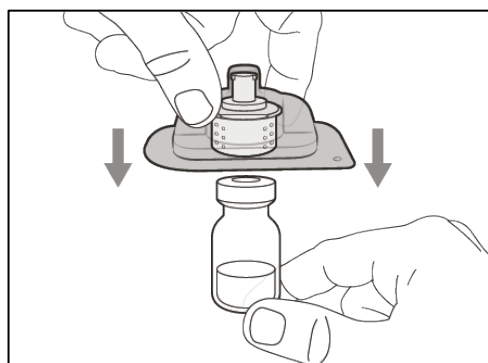
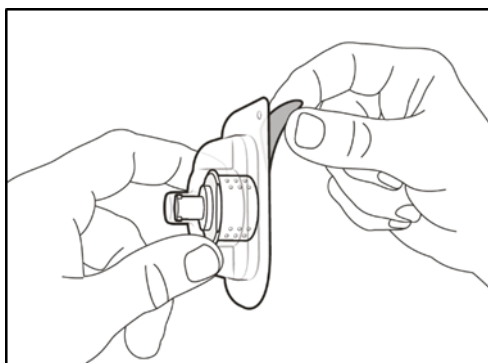


- Entsorgen Sie Ihre benutzten Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen“.
- Ziehen Sie die gebrauchte Injektionsnadel **nicht** von der Spritze ab.
- Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Injektionsnadel auf.
- **Wichtig:** Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.
- Entsorgen Sie benutzte Kappen, Durchstechflasche(n), Durchstechflaschenadapter, Nadeln und Spritzen in einer Kanülensammelbox oder in einem durchstechtsicheren Behälter.

Durchstechflaschen kombinieren

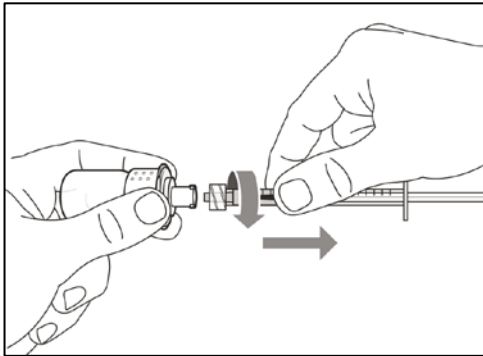
Wenn Sie mehr als 1 Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis anzuwenden, führen Sie die folgenden Schritte aus, nachdem Sie das Arzneimittel aus der ersten Durchstechflasche aufgezogen haben, wie in Schritt 4. beschrieben. Für jede Durchstechflasche ist ein neuer Durchstechflaschenadapter zu verwenden.

Schritt A. Neuen Durchstechflaschenadapter auf neue Durchstechflasche aufsetzen



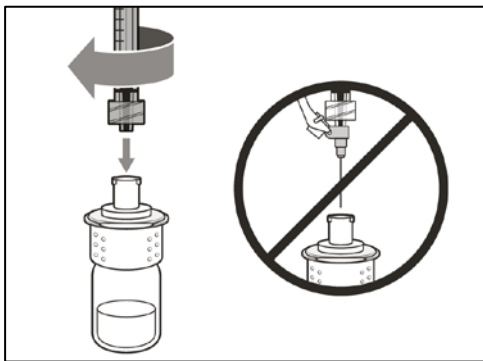
- Zum Öffnen der Blisterpackung ziehen Sie die Folie von der Rückseite ab.
⚠ Nehmen Sie den Durchstechflaschenadapter **nicht** aus der durchsichtigen Plastik-Blisterpackung **heraus**.
- Drücken Sie die Plastik-Blisterpackung mit dem Durchstechflaschenadapter fest auf die neue Durchstechflasche, bis Sie ein "**Klick**" hören.
- Nehmen Sie die Plastik-Blisterpackung ab und entsorgen Sie sie.
- Berühren Sie **nicht** die Spitze des Durchstechflaschenadapters.

Schritt B. Spritze vom Durchstechflaschenadapter abnehmen



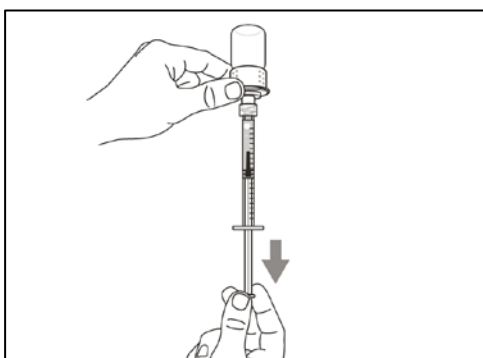
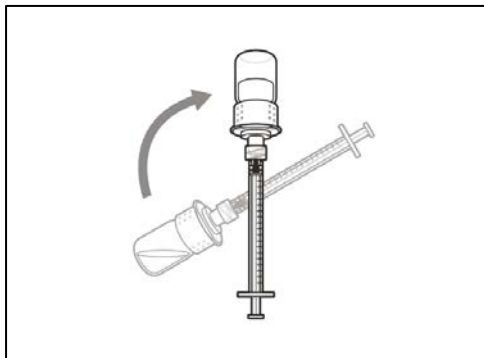
- Nehmen Sie die Spritze von dem Durchstechflaschenadapter ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig ziehen.
- Entsorgen Sie die/den gebrauchte(n) Durchstechflasche/Durchstechflaschenadapter in einer Kanülensammelbox.

Schritt C. Verbinden Sie die Spritze mit dem neuen Durchstechflaschenadapter



- **Drücken und drehen Sie dieselbe Spritze im Uhrzeigersinn** auf den nächsten Durchstechflaschenadapter, bis sie vollständig einrastet.

Schritt D. Transferieren Sie das Arzneimittel in die Spritze



- Halten Sie den Durchstechflaschenadapter auf der Spritze fest und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf.
- Ziehen Sie mit nach oben gerichteter Spritze den Kolben langsam zurück, um **die Spritze mit einer größeren Menge des Arzneimittels zu befüllen**, als Sie für Ihre verordnete Dosis benötigen.
- **Halten Sie den Kolben fest**, um sicherzustellen, dass er nicht in den Spritzenkörper zurückgezogen wird.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

Hinweis: Achten Sie darauf, dass sich genügend Arzneimittel in der Spritze befindet, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, bevor Sie mit dem nächsten Schritt fortfahren.

Wiederholen Sie die Schritte A bis D mit jeder weiteren Durchstechflasche, bis sich eine größere Menge des Arzneimittels in der Spritze befindet als Sie für Ihre verordnete Dosis benötigen. Nachdem Sie diesen Vorgang abgeschlossen haben, lassen Sie den Durchstechflaschenadapter auf der Durchstechflasche und fahren Sie mit Schritt 5 „Luftblasen entfernen“ fort. Führen Sie anschließend alle weiteren Schritte aus.