

**BIJLAGE 1**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie

Elke ml oplossing bevat 30 mg emicizumab\*

Elke injectieflacon van 0,4 ml bevat 12 mg emicizumab in een concentratie van 30 mg/ml.

Elke injectieflacon van 1 ml bevat 30 mg emicizumab in een concentratie van 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie

Elke ml oplossing bevat 150 mg emicizumab\*

Elke injectieflacon van 0,4 ml bevat 60 mg emicizumab in een concentratie van 150 mg/ml.

Elke injectieflacon van 0,7 ml bevat 105 mg emicizumab in een concentratie van 150 mg/ml.

Elke injectieflacon van 1 ml bevat 150 mg emicizumab in een concentratie van 150 mg/ml.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 300 mg emicizumab in een concentratie van 150 mg/ml.

\* Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal gemodificeerd immunoglobuline G4 (IgG4) antilichaam geproduceerd door middel van DNA-recombinatietechniek in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Kleurloze tot lichtgele oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hemlibra is geïndiceerd voor de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie):

- met remmers tegen factor VIII
- zonder remmers tegen factor VIII met:
  - ernstige ziekte (FVIII < 1%)
  - matig-ernstige (*moderate*) ziekte (FVIII  $\geq$  1% en  $\leq$  5%) met een ernstig fenotype voor bloedingen.

Hemlibra kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling dient ingesteld te worden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie en/of bloedingsstoornissen.

### Dosering

Behandeling (inclusief routineprofylaxe) met *bypassing agents* (zoals geactiveerd protrombinecomplex-concentraat [aPCC] en geactiveerd recombinant humaan FVII [rFVIIa]) moet de dag voor aanvang van de behandeling met Hemlibra worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Profylaxe met factor VIII (FVIII) kan worden voortgezet gedurende de eerste 7 dagen van de behandeling met Hemlibra.

De aanbevolen dosis is 3 mg/kg eenmaal per week gedurende de eerste 4 weken (oplaaddosis), gevolgd door een onderhoudsdosis vanaf week 5 van 1,5 mg/kg eenmaal per week, 3 mg/kg elke twee weken of 6 mg/kg elke vier weken, in alle gevallen toegediend als subcutane injectie.

Het oplaaddoseringsschema blijft hetzelfde, ongeacht het onderhoudsdoseringsschema.

Om therapietrouw te bevorderen moet het onderhoudsdoseringsschema worden bepaald op basis van de voorkeur van de arts en de patiënt/verzorger.

De patiëntdosis (in mg) en het volume (in ml) moeten als volgt worden berekend:

- Oplaaddosis (3 mg/kg) eenmaal per week gedurende de eerste 4 weken:  
 $\text{Lichaamsgewicht patiënt (kg)} \times \text{dosis (3 mg/kg)} = \text{totale hoeveelheid (mg) toe te dienen emicizumab}$
- Gevolgd door een onderhoudsdosis vanaf week 5 van 1,5 mg/kg eenmaal per week, 3 mg/kg elke twee weken of 6 mg/kg elke vier weken vanaf week 5:  
 $\text{Lichaamsgewicht patiënt (kg)} \times \text{dosis (1,5 of 3 of 6 mg/kg)} = \text{totale hoeveelheid (mg) toe te dienen emicizumab}$

Het totale subcutaan toe te dienen volume Hemlibra wordt als volgt berekend:

$\text{Totale toe te dienen hoeveelheid (mg) emicizumab} \div \text{concentratie injectieflacon (mg/ml)} = \text{totaal te injecteren volume (ml) Hemlibra.}$

Bij het bereiden van het totale toe te dienen volume mogen de verschillende concentraties Hemlibra (30 mg/ml en 150 mg/ml) niet in dezelfde injectiespuit worden gecombineerd.

Per injectie mag niet meer dan 2 ml worden toegediend.

Voorbeelden:

Lichaamsgewicht patiënt 16 kg, bij een onderhoudsdosering van 1,5 mg/kg eenmaal per week:

- Voorbeeld oplaaddosis (eerste 4 weken):  $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$  emicizumab is nodig voor de oplaaddosis.
- Om het toe te dienen volume te berekenen, wordt de berekende dosis 48 mg gedeeld door 150 mg/ml:  $48 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$  van de 150 mg/ml concentratie van Hemlibra moet worden geïnjecteerd.
- Kies uit de beschikbare injectieflaconsterktes de passende doses en volumes.
- Voorbeeld onderhoudsdosis (vanaf week 5):  $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$  emicizumab nodig voor de onderhoudsdosis.
- Om het toe te dienen volume te berekenen, wordt de berekende dosis 24 mg gedeeld door 30 mg/ml:  $24 \text{ mg emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$  van de 30 mg/ml concentratie van Hemlibra moet eenmaal per week worden geïnjecteerd.

- Kies uit de beschikbare injectieflaconsterktes de passende doses en volumes.

Lichaamsgewicht patiënt 40 kg, bij een onderhoudsdosering van 3 mg/kg elke 2 weken:

- Voorbeeld oplaaddosis (eerste 4 weken):  $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$  emicizumab is nodig voor de oplaaddosis.
- Om het toe te dienen volume te berekenen, wordt de berekende dosis 120 mg gedeeld door 150 mg/ml:  $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$  van de 150 mg/ml concentratie van Hemlibra moet worden geïnjecteerd.
- Kies uit de beschikbare injectieflaconsterktes de passende doses en volumes.
- Voorbeeld onderhoudsdosis (vanaf week 5):  $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$  emicizumab nodig voor de onderhoudsdosis.
- Om het toe te dienen volume te berekenen, wordt de berekende dosis 120 mg gedeeld door 150 mg/ml:  $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$  van de 150 mg/ml concentratie van Hemlibra moet elke 2 weken worden geïnjecteerd.
- Kies uit de beschikbare injectieflaconsterktes de passende doses en volumes.

Lichaamsgewicht patiënt 60 kg, bij een onderhoudsdosering van 6 mg/kg elke 4 weken:

- Voorbeeld oplaaddosis (eerste 4 weken):  $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$  emicizumab is nodig voor de oplaaddosis.
- Om het toe te dienen volume te berekenen, wordt de berekende dosis 180 mg gedeeld door 150 mg/ml:  $180 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$  van de 150 mg/ml concentratie van Hemlibra moet worden geïnjecteerd.
- Kies uit de beschikbare injectieflaconsterktes de passende doses en volumes.
- Voorbeeld onderhoudsdosis (vanaf week 5):  $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$  emicizumab is nodig voor de onderhoudsdosis.
- Om het toe te dienen volume te berekenen, wordt de berekende dosis 360 mg gedeeld door 150 mg/ml:  $360 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$  van de 150 mg/ml concentratie van Hemlibra moet elke 4 weken worden geïnjecteerd.
- Kies uit de beschikbare injectieflaconsterktes de passende doses en volumes.

### Duur van de behandeling

Hemlibra is bedoeld als langdurige profylactische behandeling.

### Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Voor Hemlibra worden geen dosisaanpassingen aanbevolen.

### Uitgestelde of vergeten doses

Als een patiënt een geplande subcutane injectie met Hemlibra vergeet, moet de patiënt geïnstrueerd worden om de vergeten dosis zo snel mogelijk toe te dienen, tot een dag vóór de dag van de volgende geplande dosis. De patiënt moet dan de volgende dosis op de gebruikelijke geplande dag toedienen. De patiënt mag niet twee doses op dezelfde dag gebruiken om een vergeten dosis in te halen.

### Speciale populaties

#### Pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten worden geen dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten jonger dan 1 jaar.

### Oudere patiënten

Bij patiënten van  $\geq 65$  jaar worden geen dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubriek 5.1 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 77 jaar.

### Verminderde nier- en leverfunctie

Voor patiënten met een licht verminderde nier- of leverfunctie worden geen dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubriek 5.2). Beperkte gegevens zijn beschikbaar over het gebruik van Hemlibra bij patiënten met een matig verminderde nier- of leverfunctie. Emicizumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nier- of leverfunctie.

### Behandeling in de perioperatieve setting

De veiligheid en werkzaamheid van emicizumab zijn niet formeel beoordeeld in de chirurgische setting. In klinische onderzoeken hebben patiënten chirurgische ingrepen ondergaan zonder het stopzetten van emicizumab profylaxe.

Als *bypassing agents* (zoals aPCC en rFVIIa) nodig zijn in de perioperatieve periode, zie dan de doseringsadviezen voor gebruik van *bypassing agents* in rubriek 4.4. Als FVIII nodig is in de perioperatieve periode, zie rubriek 4.5.

Wanneer de hemostatische activiteit van een patiënt gecontroleerd wordt, zie rubriek 4.4 voor laboratoriumtests die niet door emicizumab beïnvloed worden.

### Immuuntolerantie-inductie (ITI)

De veiligheid en werkzaamheid van emicizumab gedurende immuuntolerantie-inductie zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Hemlibra is alleen voor subcutaan gebruik en moet met passende aseptische techniek worden toegediend (zie rubriek 6.6).

De injectie moet worden beperkt tot de aanbevolen injectieplaatsen: de buik, de achterkant van de bovenarmen en de dijen (zie rubriek 5.2).

Een verzorger of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet Hemlibra subcutaan in de achterkant van de bovenarm toedienen.

Door de injectieplaatsen af te wisselen, kunnen injectieplaatsreacties mogelijk worden voorkomen of verminderd (zie rubriek 4.8). Hemlibra mag niet subcutaan worden toegediend op plaatsen waar de huid rood, beschadigd, pijnlijk of hard is, of op plaatsen met moedervlekken of littekens.

Tijdens de behandeling met Hemlibra worden andere geneesmiddelen voor subcutane toediening bij voorkeur op een ander deel van het lichaam geïnjecteerd.

### Toediening door de patiënt en/of verzorger

Hemlibra is bedoeld voor gebruik onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Na een grondige training in de techniek van het subcutaan injecteren mag een patiënt Hemlibra bij zichzelf injecteren, of de verzorger van de patiënt mag injecteren als de arts vaststelt dat dit kan.

De arts en de verzorger moeten vaststellen in hoeverre een kind zichzelf met Hemlibra kan injecteren. Echter voor kinderen die jonger zijn dan 7 jaar wordt het niet aanbevolen om zelf te injecteren.

Zie voor de volledige toedieningsinstructies van Hemlibra rubriek 6.6 en de bijsluiters.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de handelsnaam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk worden vastgelegd.

#### Trombotische microangiopathie geassocieerd met Hemlibra en aPCC

In een klinisch onderzoek bij patiënten die profylactisch Hemlibra kregen, werden gevallen van trombotische microangiopathie (TMA) gemeld wanneer een cumulatieve hoeveelheid aPCC van gemiddeld > 100 E/kg/24 uur gedurende 24 uur of langer werd toegediend (zie rubriek 4.8). Behandeling van de TMA bestond uit ondersteunende zorg met of zonder plasmafereze en hemodialyse. Binnen een week na stopzetting van aPCC en onderbreking van Hemlibra werden tekenen van verbetering gezien. Deze snelle verbetering is anders dan het gebruikelijke klinische beloop dat wordt gezien bij atypisch hemolytisch uremisch syndroom en klassieke vormen van TMA, zoals trombotische trombocytopenische purpura (zie rubriek 4.8). Bij één patiënt werd Hemlibra behandeling hervat na herstel van TMA en werd verder veilig behandeld.

Patiënten die profylactisch Hemlibra ontvangen, moeten bij toediening van aPCC op tekenen van TMA worden gecontroleerd. Als er klinische symptomen en/of laboratoriumbevindingen optreden die bij TMA passen, moet de arts aPCC direct stopzetten en de behandeling met Hemlibra onderbreken en behandelen zoals klinisch geïndiceerd. Na volledig herstel van TMA moeten artsen en patiënten/verzorgers de voordelen en risico's van hervatting van profylaxe met Hemlibra per geval beoordelen. Als een *bypassing agent* geïndiceerd is bij een patiënt die profylaxe met Hemlibra ontvangt, zie dan de doseringsadviezen hieronder voor het gebruik van *bypassing agents*.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een verhoogd risico op TMA (zoals met een voorgeschiedenis of familieanamnese van TMA), of bij wie gelijktijdig geneesmiddelen worden gebruikt met een risicofactor voor de ontwikkeling van TMA (zoals ciclosporine, kinine, tacrolimus).

#### Trombo-embolie geassocieerd met Hemlibra en aPCC

In een klinisch onderzoek bij patiënten die profylactisch Hemlibra kregen, werden ernstige trombotische voorvallen gemeld wanneer een cumulatieve hoeveelheid aPCC van gemiddeld > 100 E/kg/24 uur gedurende 24 uur of meer werd toegediend (zie rubriek 4.8). Bij geen van deze gevallen was behandeling met anticoagulantia nodig. Binnen een maand na stopzetting van aPCC en onderbreking van Hemlibra werden er tekenen van verbetering of herstel gezien (zie rubriek 4.8). Eén patiënt hervatte de behandeling met Hemlibra na herstel van trombotische voorvallen en werd verder veilig behandeld.

Patiënten die profylactisch Hemlibra ontvangen, moeten bij toediening van aPCC op tekenen van trombo-embolie worden gecontroleerd. Bij klinische symptomen, beeldvorming en/of laboratoriumbevindingen die passen bij trombotische voorvallen, moet de arts aPCC direct stopzetten en behandeling met Hemlibra onderbreken en behandelen zoals klinisch geïndiceerd. Na volledig herstel van de trombotische voorvallen moeten artsen en patiënten/verzorgers de voordelen en risico's van hervatting met Hemlibra profylaxe per geval beoordelen. Als een *bypassing agent* geïndiceerd is

bij een patiënt die profylaxe met Hemlibra ontvangt, zie dan de doseringsadviezen hieronder voor het gebruik van *bypassing agents*.

#### Adviezen voor gebruik van *bypassing agents* bij patiënten die profylaxe met Hemlibra ontvangen

De behandeling met *bypassing agents* moet een dag voor aanvang van de behandeling met Hemlibra worden gestopt.

Artsen moeten met alle patiënten en/of verzorgers de exacte dosis en het schema van de te gebruiken *bypassing agents* bespreken als deze tijdens profylaxe met Hemlibra moeten worden toegediend.

Hemlibra verhoogt het stollingspotentieel van de patiënt. De vereiste dosis van de *bypassing agent* kan daarom lager zijn dan die gebruikt wordt zonder profylaxe met Hemlibra. De dosis en duur van behandeling met *bypassing agents* hangt af van de plaats en mate van de bloeding en de klinische conditie van de patiënt. Gebruik van aPCC moet worden vermeden tenzij er geen andere behandelingsopties/alternatieven voorhanden zijn. Als aPCC geïndiceerd is bij een patiënt die profylaxe met Hemlibra ontvangt, mag de aanvangsdosis niet hoger zijn dan 50 E/kg en worden laboratoriumcontroles aanbevolen (inclusief maar niet beperkt tot controles van nieren, trombocytenaantal en beoordeling van trombose). Als de bloeding met een aanvangsdosis aPCC tot 50 E/kg niet onder controle komt, moeten onder medisch(e) begeleiding of toezicht extra doses aPCC worden toegediend, met laboratoriumcontroles op de diagnose TMA of trombo-embolie en verificatie van bloedingen voordat de toediening wordt herhaald. Gedurende de eerste 24 uur van de behandeling mag de totale dosis aPCC niet hoger zijn dan 100 E/kg. Behandelend artsen moeten het risico op TMA en trombo-embolie zorgvuldig afwegen tegen het risico op bloeding als zij overwegen gedurende de eerste 24 uur meer aPCC toe te dienen dan het maximum van 100 E/kg.

In klinisch onderzoek zijn er bij gebruik van alleen rFVIIa bij patiënten die profylaxe met Hemlibra ontvingen, geen gevallen van TMA of trombotische voorvallen waargenomen.

Gedurende minstens 6 maanden na stopzetting van profylaxe met Hemlibra moet het doseringsadvies voor de *bypassing agent* worden opgevolgd (zie rubriek 5.2).

#### Immunogeniteit

Tijdens klinische onderzoeken werden soms neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen waargenomen bij afnemende emicizumabconcentratie met als gevolg verlies van werkzaamheid (zie rubriek 4.8 en 5.1). Patiënten met klinische tekenen van verlies van werkzaamheid (bijv. toegenomen doorbraakbloedingen) moeten onmiddellijk worden onderzocht om de etiologie te bepalen en andere behandelopties moeten worden overwogen als neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen worden vermoed.

#### Effecten van emicizumab op stollingstests

Emicizumab herstelt de tenase-cofactoractiviteit van ontbrekende geactiveerde factor VIII (FVIIIa). Bij stollingstests in het laboratorium op basis van intrinsieke stolling, inclusief de geactiveerde stollingstijd (ACT), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (zoals aPTT), wordt de totale stollingstijd gemeten inclusief de tijd die nodig is voor activatie van FVIII tot FVIIIa door trombine. Dergelijke tests op basis van de intrinsieke route geven met emicizumab, dat niet door trombine geactiveerd hoeft te worden, een sterk verkorte stollingstijd. De sterk verkorte intrinsieke stollingstijd verstoort dan alle op aPTT-gebaseerde assays van een enkelvoudige factor, zoals de 1-staps Factor VIII activiteitsbepaling (zie rubriek 4.4, tabel 1). Maar bepalingen van een enkelvoudige factor met behulp van chromogeen- of immuungebaseerde methoden worden niet door emicizumab beïnvloed en kunnen

worden gebruikt om tijdens de behandeling de stollingsparameters te controleren. Voor chromogene FVIII-activiteitstests gelden de volgende specifieke overwegingen.

Chromogene FVIII-activiteitstests kunnen humane of bovine stollingseiwitten bevatten. Assays met humane stollingsfactoren reageren op emicizumab maar kunnen het klinische hemostatische potentieel van emicizumab overschatten. Daarentegen zijn assays met bovine stollingsfactoren ongevoelig voor emicizumab (geen gemeten activiteit); deze kunnen worden gebruikt om de activiteit van endogene of geïnfundeerde FVIII te meten of om anti-FVIII-remmers te meten.

Emicizumab blijft actief in aanwezigheid van remmers tegen FVIII en zal dus een fout-negatieve uitslag geven bij op stolling gebaseerde Bethesda-tests voor functionele remming van FVIII. In plaats daarvan kan een chromogene Bethesda-assay op basis van bovine chromogene FVIII-test worden gebruikt die niet gevoelig is voor emicizumab.

Deze twee farmacodynamische markers geven niet het feitelijke hemostatische effect van emicizumab *in vivo* weer (aPTT is sterk verkort en de gemeten FVIII-activiteit kan worden overschat), maar geven een relatieve indicatie van het stollingsbevorderende effect van emicizumab.

Samengevat mogen uitslagen van laboratoriumtests op basis van de intrinsieke stollingsroute bij patiënten die worden behandeld met Hemlibra niet worden gebruikt om de activiteit daarvan te monitoren, de dosis voor factorvervanging of antistolling te bepalen, of de titer van FVIII-remmers te meten. Voorzichtigheid is geboden wanneer laboratoriumtests op basis van de intrinsieke stollingsroute worden gebruikt, aangezien de misinterpretatie van de resultaten kan leiden tot onderbehandeling van patiënten met bloedingen, wat mogelijk tot ernstige en levensbedreigende bloedingen kan leiden.

In tabel 1 hieronder staan laboratoriumtests die wel en niet door emicizumab worden beïnvloed. Gezien de lange halfwaardetijd kunnen deze effecten op stollingstests tot een half jaar na de laatste dosis aanhouden (zie rubriek 5.2).

**Tabel 1 Uitslagen van stollingstests die wel en niet door emicizumab worden beïnvloed**

Wel door emicizumab beïnvloede resultaten	Niet door emicizumab beïnvloede resultaten
<ul style="list-style-type: none"><li>- Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)</li><li>- Bethesda-assays (stollingsgebaseerd) voor FVIII-remmertiters</li><li>- <i>One stage</i>, aPTT-gebaseerde, enkelvoudige factortests</li><li>- aPTT-gebaseerde geactiveerde proteïne C-resistentie (APC-R)</li><li>- Geactiveerde stollingstijd (ACT)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bethesda-assays (boven chromogeen) voor FVIII-remmertiters</li><li>- Trombinetijd (TT)</li><li>- <i>One stage</i>, protrombinetijd (PT)-gebaseerde, enkelvoudige factortests</li><li>- Chromogeengebaseerde enkelvoudige factortests anders dan FVIII<sup>1</sup></li><li>- Immuunbaseerde tests (zoals ELISA, turbidimetrische methoden)</li><li>- Genetische tests van stollingsfactoren (zoals Factor V Leiden, Protrombine 20210)</li></ul>

<sup>1</sup>Zie rubriek 4.4 voor belangrijke overwegingen ten aanzien van FVIII chromogene activiteitstests.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 1 jaar. Het zich ontwikkelende hemostatische systeem bij neonaten en zuigelingen is dynamisch en in ontwikkeling en bij het maken van een baten/risicobeoordeling moet rekening worden gehouden met de relatieve concentraties van pro- en antistollingseiwitten en het potentiële risico op trombose (bv. trombose gerelateerd aan centraal veneuze katheter) bij deze patiënten.



#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen goed gecontroleerd onderzoek naar interacties uitgevoerd met emicizumab.

De klinische ervaring wijst uit dat er een geneesmiddelinteractie bestaat tussen emicizumab en aPCC (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Op basis van preklinische experimenten bestaat er een kans op hypercoagulabiliteit met rFVIIa of FVIII met emicizumab. Emicizumab verhoogt het stollingspotentieel. Daarom kan de dosis FVIIa of FVIII die nodig is om hemostase te bereiken lager zijn dan wanneer deze gebruikt wordt zonder profylaxe met Hemlibra.

In geval van trombotische complicaties moet de arts overwegen te stoppen met rFVIIa of FVIII en de profylaxe met Hemlibra te onderbreken wanneer klinisch geïndiceerd. Verdere behandeling moet op de klinische omstandigheden van de betreffende persoon worden afgestemd.

- Bij beslissingen met betrekking tot dosisaanpassingen moet rekening gehouden worden met de halfwaardetijd van de geneesmiddelen, in het bijzonder omdat het onderbreken van emicizumab mogelijk niet direct effect heeft.
- Gebruik van een FVIII chromogeen methode kan begeleiding geven bij het toedienen van stollingsfactoren en testen op trombofiele eigenschappen kan overwogen worden.

De ervaring met gelijktijdig gebruik van antifibrinolytica met aPCC of rFVIIa bij patiënten die profylaxe met Hemlibra ontvangen is beperkt. De mogelijkheid op trombotische voorvallen moet echter worden overwogen wanneer antifibrinolytica gelijktijdig worden gebruikt met aPCC of rFVIIa bij patiënten die emicizumab ontvangen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en die behandeld worden met Hemlibra, moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling en tot minstens 6 maanden nadat de behandeling met Hemlibra is gestopt (zie rubriek 5.2).

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische onderzoeken naar het gebruik van emicizumab bij zwangere vrouwen. Er zijn met Hemlibra geen reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd. Het is niet bekend of emicizumab schade aan de foetus kan veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw of het voortplantingsvermogen kan beïnvloeden. Hemlibra mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Daarbij moet er rekening mee worden gehouden dat de kans op trombose tijdens de zwangerschap en na de bevalling verhoogd is en dat verschillende zwangerschapscomplicaties in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC).

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of emicizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is geen onderzoek verricht naar de invloed van emicizumab op de melkproductie of de aanwezigheid ervan in moedermelk. Van humaan IgG is bekend dat het in de moedermelk aanwezig is. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Hemlibra moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij mensen. Het effect van emicizumab op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen is dus onbekend.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Hemlibra heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel van Hemlibra is gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken en toezicht na het op de markt brengen. De ernstigste bijwerkingen die in klinische onderzoeken met Hemlibra zijn gemeld, waren trombotische microangiopathie (TMA) en trombotische voorvallen, waaronder caverneuze sinustrombose (CST) en oppervlakkige veneuze trombose die gelijktijdig optrad met huidnecrose (zie hieronder en rubriek 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij  $\geq 10\%$  van de patiënten die met minstens één dosis Hemlibra werden behandeld, waren: injectieplaatsreacties (19,4%), artralgie (14,2%) en hoofdpijn (14,0%).

In totaal drie patiënten (0,7%) die profylaxe met Hemlibra kregen in de klinische onderzoeken, stopten met de behandeling als gevolg van de volgende bijwerkingen: TMA, huidnecrose die gelijktijdig optrad met oppervlakkige tromboflebitis, en hoofdpijn.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens uit toezicht na het op de markt brengen en samengevoegde gegevens uit vijf klinische fase III-onderzoeken (onderzoeken bij volwassenen en adolescenten [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 en BO39182 – HAVEN 4], een onderzoek met alle leeftijdsgroepen [BO41423 – HAVEN 6] en een pediatrisch onderzoek [BH29992 – HAVEN 2]), waarin in totaal 444 patiënten met hemofilie A minstens één dosis Hemlibra als routineprofylaxe ontvingen (zie rubriek 5.1). Driehonderdzeven (69,1%) deelnemers aan het klinisch onderzoek waren volwassenen (waaronder 2 vrouwen), 61 (13,7%) waren adolescenten ( $\geq 12$  tot  $< 18$  jaar), 71 (16,0%) waren kinderen ( $\geq 2$  tot  $< 12$  jaar) en 5 (1,1%) waren baby's en peuters (1 maand tot  $< 2$  jaar). De mediane blootstellingsduur in de onderzoeken was 32 weken (bereik: 0,1 tot 94,3 weken).

Bijwerkingen uit de klinische fase III-onderzoeken en toezicht na het op de markt brengen, worden vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse (tabel 2). De corresponderende frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2    Overzicht van bijwerkingen uit samengevoegde HAVEN klinische onderzoeken met Hemlibra en toezicht na het op de markt brengen**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (voorkeursterm, MedDRA)	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombotische microangiopathie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen	Oppervlakkige tromboflebitis	Soms
	Sinus cavernosus trombose <sup>a</sup>	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidnecrose	Soms
	Angio-oedeem	Soms
	Urticaria	Vaak
	Rash	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Zeer vaak
	Myalgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie	Zeer vaak
	Pyrexie	Vaak
	Therapeutische respons verlaagd <sup>b</sup>	Soms
<sup>a</sup> Bloedvataandoeningen is een secundaire systeem/orgaanklasse voor sinus cavernosus trombose. <sup>b</sup> Verlies van werkzaamheid (therapeutische respons verlaagd), zich manifesterend als een toename van doorbraakbloedingen, is gemeld bij neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen bij afnemende emicizumabconcentratie (zie “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” en rubriek 4.4 en 5.1)		

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Trombotische microangiopathie*

In de samengevoegde klinische fase III-onderzoeken zijn voorvallen van TMA gemeld bij minder dan 1% van de patiënten (3/444) en bij 9,7% van de patiënten (3/31) die minstens één dosis aPCC kregen tijdens behandeling met emicizumab. Alle 3 voorvallen van TMA traden op wanneer gemiddeld een cumulatieve hoeveelheid van > 100 E/kg/24 uur aPCC gedurende 24 uur of langer tijdens een behandeling werd toegediend (zie rubriek 4.4). Patiënten dienden zich aan met trombocytopenie, microangiopathische hemolytische anemie en acute nierschade, zonder ernstige deficiëntie van de ADAMTS13-activiteit. Eén patiënt hervatte de behandeling met Hemlibra na herstel van TMA zonder recidief.

##### *Trombotische voorvallen*

In de samengevoegde klinische fase III-onderzoeken zijn ernstige trombotische voorvallen gemeld bij minder dan 1% van de patiënten (2/444) en bij 6,5% van de patiënten (2/31) die minstens één dosis aPCC kregen tijdens behandeling met emicizumab. Beide ernstige trombotische voorvallen traden op wanneer een cumulatieve hoeveelheid aPCC van gemiddeld > 100 E/kg/24 uur gedurende 24 uur of langer tijdens een behandeling werd toegediend. Eén patiënt hervatte de behandeling met Hemlibra na herstel van het trombotische voorval zonder recidief (zie rubriek 4.4).

##### *Karakterisering van de interactie tussen emicizumab en behandeling met aPCC in klinische hoofdonderzoeken*

Er waren 82 gevallen van behandeling met aPCC\* bij patiënten die profylaxe met Hemlibra ontvingen, waarbij er in acht gevallen (10,1%) sprake was van een gemiddelde cumulatieve hoeveelheid van > 100 E/kg/24 uur aPCC gedurende 24 uur of meer; twee van de acht gevallen gingen gepaard met trombotische voorvallen en drie van de acht gevallen gingen gepaard met TMA (tabel 3). De overige gevallen van behandeling met aPCC gingen niet met TMA of trombotische voorvallen gepaard. Van alle gevallen van behandeling met aPCC ging het bij 68% om slechts één infusie < 100 E/kg.

**Tabel 3 Karakterisering van behandeling met aPCC\* in de samengevoegde klinische fase III-onderzoeken**

Duur van behandeling met aPCC	Gemiddelde cumulatieve hoeveelheid aPCC gedurende 24 uur (E/kg/24 uur)		
	<50	50–100	>100
<24 uur	9	47	13
24–48 uur	0	3	1 <sup>b</sup>
>48 uur	1	1	7 <sup>a,a,a,b</sup>

\* Een 'geval van behandeling met aPCC' wordt gedefinieerd als alle doses aPCC die door een patiënt zijn ontvangen, om welke reden dan ook, tot er een onderbreking van 36 uur zonder behandeling was. Dit omvat alle behandelingen met aPCC met uitzondering van die welke plaatsvonden gedurende de eerste 7 behandelingsdagen of 30 dagen na stopzetting van Hemlibra.

<sup>a</sup>Trombotische microangiopathie

<sup>b</sup>Trombotisch voorval

### Injectieplaatsreacties

In de samengevoegde klinische fase III-onderzoeken werden injectieplaatsreacties (*injection site reactions* – ISR's) zeer vaak (19,4%) gemeld. Alle ISR's die in de klinische onderzoeken met Hemlibra werden waargenomen, werden als niet-ernstig gemeld en waren licht tot matig in intensiteit; 94,9% verdween zonder behandeling. De meest gemelde symptomen van ISR waren erytheem op de injectieplaats (10,6%), pijn op de injectieplaats (4,1%), pruritus op de injectieplaats (2,9%) en zwelling op de injectieplaats (2,7%).

### Immunogeniteit

In de samengevoegde klinische fase III-onderzoeken met Hemlibra werd soms het ontstaan van neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen geassocieerd met afnemende emicizumabconcentratie (zie rubriek 5.1). Eén patiënt, die neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen ontwikkelde bij afnemende emicizumabconcentratie, kreeg na 5 weken behandeling verlies van werkzaamheid (zich manifesterend als doorbraakbloedingen) en heeft later de behandeling met Hemlibra gestaakt (zie rubriek 4.4 en 5.1).

### Pediatrische patiënten

De onderzochte pediatrie populatie omvatte in totaal 137 patiënten, van wie er 5 (3,6%) baby's en peuters waren (van 1 maand tot minder dan 2 jaar oud), 71 (51,8%) waren kinderen (van 2 tot minder dan 12 jaar oud) en 61 (44,5%) waren adolescenten (van 12 tot minder dan 18 jaar oud). Het veiligheidsprofiel van Hemlibra was over het algemeen consistent tussen baby's, kinderen, adolescenten en volwassenen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De ervaring met een overdosis van Hemlibra is beperkt.

### Symptomen

Onbedoelde overdosering kan tot hypercoagulabiliteit leiden.

## Behandeling

Patiënten die onbedoeld een overdosis krijgen, moeten direct met een arts contact opnemen en zorgvuldig worden gecontroleerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, andere systemische hemostatica, ATC-code: B02BX06

#### Werkingsmechanisme

Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal gemodificeerd immunoglobuline G4 (IgG4) antilichaam met een bispecifieke structuur.

Emicizumab vormt een brug tussen geactiveerde factor IX en factor X om zo de functie van de ontbrekende FVIIIa te herstellen, wat nodig is voor effectieve hemostase.

Emicizumab heeft geen structurele relatie of sequentiehomologie met FVIII en induceert of versterkt daarom niet de ontwikkeling van directe remmers tegen FVIII.

#### Farmacodynamische effecten

Profylactische therapie met Hemlibra verkort de aPTT en verhoogt de gemeten FVIII-activiteit (aan de hand van een chromogene bepaling met humane stollingsfactoren). Deze twee farmacodynamische markers geven niet het feitelijke hemostatische effect van emicizumab *in vivo* weer (aPTT is sterk verkort en de gemeten FVIII-activiteit kan worden overschat) maar geven een relatieve indicatie van het stollingsbevorderende effect van emicizumab.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Hemlibra als routineprofylaxe bij patiënten met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers werd onderzocht in vijf klinische onderzoeken (drie onderzoeken bij volwassen en adolescente patiënten met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers [HAVEN 1, HAVEN 3 en HAVEN 4], een pediatrisch onderzoek bij patiënten met hemofilie A met FVIII-remmers [HAVEN 2] en een onderzoek met alle leeftijdsgroepen bij patiënten met milde of matig-ernstige hemofilie A zonder FVIII-remmers [HAVEN 6]).

#### Klinische onderzoeken bij volwassen en adolescente patiënten met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers

*Patiënten ( $\geq 12$  jaar oud en  $> 40$  kg) met hemofilie A zonder FVIII-remmers (onderzoek BH30071 – HAVEN 3)*

Het HAVEN 3-onderzoek was een gerandomiseerd, multicenter, open-label, klinisch fase III-onderzoek bij 152 volwassen en adolescente mannen ( $\geq 12$  jaar oud en  $> 40$  kg) met ernstige hemofilie A zonder FVIII-remmers die eerder hetzij episodische (*on demand*) of profylactische behandeling met FVIII hadden ontvangen. Patiënten ontvingen Hemlibra subcutaan 3 mg/kg eenmaal per week gedurende de eerste vier weken, gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal per week (armen A en D) of 3 mg/kg elke twee weken (arm B) daarna, of geen profylaxe (arm C). Patiënten in arm C konden naar Hemlibra (3 mg/kg elke twee weken) worden overgezet als zij minstens 24 weken zonder profylaxe hadden voltooid. Geleidelijke ophoging van de dosis naar 3 mg/kg eenmaal per week was toegestaan na 24 weken in armen A en B voor patiënten die twee of meer gekwalificeerde bloedingen (d.w.z. spontane en klinisch significante bloedingen bij steady state) hadden gekregen. De dosis mocht

geleidelijk worden opgehoogd bij patiënten in arm D na de tweede gekwalificeerde bloeding. Ten tijde van de primaire analyse werd bij vijf patiënten de onderhoudsdosis geleidelijk opgehoogd.

Negenentachtig patiënten die eerder episodische (*on demand*) behandeling met FVIII hadden ontvangen werden in een verhouding van 2:2:1 gerandomiseerd naar Hemlibra eenmaal per week (arm A; N = 36), elke twee weken (arm B; N = 35) of geen profylaxe (arm C; N = 18), met stratificatie naar aantal bloedingen in de voorgaande 24 weken ( $< 9$  of  $\geq 9$ ). Drieënzestig patiënten die eerder met profylactische FVIII waren behandeld werden in arm D opgenomen en ontvingen daar Hemlibra (1,5 mg/kg eenmaal per week).

Het primaire eindpunt van het onderzoek was om onder patiënten die eerder met episodische (*on demand*) FVIII waren behandeld de werkzaamheid vast te stellen van wekelijks profylaxe met Hemlibra (arm A) of elke twee weken (arm B) in vergelijking met geen profylaxe (arm C) op basis van het aantal bloedingen dat met stollingsfactoren moest worden behandeld (zie tabel 4). Andere eindpunten van het onderzoek waren onder meer beoordeling van de gerandomiseerde vergelijking van armen A of B en arm C met betrekking tot zowel de werkzaamheid van profylaxe met Hemlibra voor het verminderen van het totaal aantal bloedingen, spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen en bloedingen in doelgewrichten (zie tabel 4) evenals de behandelingsvoorkeur van patiënten door middel van een voorkeursonderzoek.

De werkzaamheid van profylaxe met Hemlibra werd ook vergeleken met eerdere profylactische behandeling met FVIII (arm D) bij patiënten die vóór inclusie aan een niet-interventioneel onderzoek (NIS) hadden deelgenomen (zie tabel 5). Alleen patiënten uit de NIS werden in deze vergelijking geïnccludeerd, omdat gegevens over bloeding en behandeling verzameld werden met dezelfde mate van granulariteit als in HAVEN 3.

De NIS is een observationeel onderzoek met als hoofddoel gedetailleerde klinische gegevens vast te leggen over de bloedingsepisodes en het gebruik van hemofiliegenesmiddelen door patiënten met hemofilie A buiten de setting van een interventioneel onderzoek.

#### *Patiënten (leeftijd $\geq 12$ oud) met hemofilie A met FVIII-remmers (onderzoek BH29884 – HAVEN 1)*

Het HAVEN 1-onderzoek was een gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek bij 109 adolescente en volwassen mannen (leeftijd  $\geq 12$  jaar oud) met hemofilie A met FVIII-remmers die eerder hetzij episodische of profylactische behandeling met *bypassing agents* (aPCC en rFVIIa) hadden ontvangen. In het onderzoek kregen patiënten wekelijks profylaxe met Hemlibra (armen A, C en D) – 3 mg/kg eenmaal per week gedurende 4 weken gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal per week daarna – of geen profylaxe (arm B). Naar arm B gerandomiseerde patiënten konden naar Hemlibra worden overgezet als zij minstens 24 weken zonder profylaxe hadden voltooid. Geleidelijke ophoging van de dosis naar 3 mg/kg eenmaal per week was toegestaan na 24 weken profylaxe met Hemlibra voor patiënten die twee of meer gekwalificeerde bloedingen (d.w.z. spontane en klinisch vastgestelde klinisch significante bloedingen bij steady state) hadden gekregen. Ten tijde van de primaire analyse werd bij twee patiënten de onderhoudsdosis geleidelijk opgehoogd naar 3 mg/kg eenmaal per week.

Drieënvijftig patiënten die eerder met episodische (*on demand*) *bypassing agents* waren behandeld, werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar profylaxe met Hemlibra (arm A) of geen profylaxe (arm B), met stratificatie naar aantal bloedingen in de voorgaande 24 weken ( $< 9$  of  $\geq 9$ ).

Negenenveertig patiënten die eerder met profylactische *bypassing agents* waren behandeld, werden in arm C opgenomen en ontvingen daar profylaxe met Hemlibra. Zeven patiënten die eerder met episodische (*on demand*) *bypassing agents* waren behandeld en die vóór inclusie aan het niet-interventionele onderzoek (NIS) hadden deelgenomen, maar niet aan het HAVEN 1-onderzoek konden deelnemen voordat armen A en B werden gesloten, werden in arm D opgenomen en ontvingen daar profylaxe met Hemlibra.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was om onder patiënten die eerder met episodische (*on demand*) *bypassing agents* waren behandeld het behandelingseffect vast te stellen van wekelijkse

profylaxe met Hemlibra in vergelijking met geen profylaxe (arm A versus arm B) op het aantal bloedingen dat gedurende een bepaalde periode (minimaal 24 weken of tot datum van stopzetting) met stollingsfactoren moest worden behandeld (zie tabel 6). Andere secundaire eindpunten van de gerandomiseerde vergelijking van armen A en B waren de werkzaamheid van wekelijkse profylaxe met Hemlibra voor het verminderen van het totaal aantal bloedingen, spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen en bloedingen in doelgewrichten (zie tabel 6), en om de *health-related quality of life* (HRQoL) en gezondheidsstatus van patiënten te beoordelen (zie tabel 10 en 11). De gemiddelde blootstellingstijd ( $\pm$ SD) voor alle patiënten in het onderzoek was 21,38 weken (12,01). Voor elke behandelingsarm waren de gemiddelde blootstellingstijden ( $\pm$ SD) 28,86 weken (8,37) voor arm A, 8,79 (3,62) voor arm B, 21,56 (11,85) voor arm C en 7,08 (3,89) voor arm D. Eén patiënt in arm A stopte vóór aanvang van Hemlibra met het onderzoek.

In het onderzoek werd ook de werkzaamheid van wekelijkse profylaxe met Hemlibra beoordeeld in vergelijking met eerdere episodische (*on demand*) en profylactische *bypassing agents* (afzonderlijke vergelijkingen) bij patiënten die vóór inclusie aan de NIS hadden deelgenomen (respectievelijk armen A en C) (zie tabel 7).

*Patiënten ( $\geq 12$  jaar oud) met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers (onderzoek BO39182 – HAVEN 4)*

Hemlibra werd onderzocht in een éénarmig, multicenter, klinisch fase III-onderzoek bij 41 volwassen en adolescenten mannen ( $\geq 12$  jaar oud en  $> 40$  kg) met hemofilie A met FVIII-remmers of met ernstige hemofilie A zonder FVIII-remmers die eerder hetzij episodische (*on demand*) of profylactische behandeling met *bypassing agents* of FVIII hadden ontvangen. Patiënten ontvingen profylaxe met Hemlibra: 3 mg/kg eenmaal per week gedurende vier weken gevolgd door 6 mg/kg elke vier weken daarna.

Het primaire doel van het onderzoek was om de werkzaamheid vast te stellen van vierwekelijkse profylaxe met Hemlibra in het afdoende beheersen van bloedingen, op basis van behandelde bloedingen. Andere eindpunten waren het vaststellen van de klinische werkzaamheid van profylaxe met Hemlibra bij het verminderen van alle bloedingen en behandelde spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen en bloedingen in doelgewrichten (zie tabel 8). De behandelingsvoorkeur van patiënten werd ook onderzocht door middel van een voorkeursoronderzoek.

*Patiënten (alle leeftijden) met milde of matig-ernstige hemofilie A zonder FVIII-remmers (onderzoek BO41423 – HAVEN 6)*

Het HAVEN 6-onderzoek was een multicenter, open-label, éénarmig klinisch fase III-onderzoek bij 71 met emicizumab behandelde patiënten (alle leeftijden), met milde ( $n = 20$  [28,2%]) of matig-ernstige ( $n = 51$  [71,8%]) hemofilie A zonder FVIII-remmers voor wie profylaxe was geïndiceerd zoals beoordeeld door de onderzoeker. De meeste patiënten waren man (69 patiënten [97,2]) en 2 waren vrouw (2,8%). Bij aanvang van het onderzoek kregen 34 patiënten (47,9%) een episodische behandeling en kregen 37 patiënten (52,1%) een profylactische behandeling met FVIII. Patiënten kregen Hemlibra subcutaan 3 mg/kg eenmaal per week gedurende de eerste vier weken, gevolgd door de voorkeur van de patiënt voor een van de volgende onderhoudsbehandelingen vanaf week 5: 1,5 mg/kg eenmaal per week ( $n = 24$  [33,8 %]), 3 mg/kg elke twee weken ( $n = 39$  [54,9 %]), of 6 mg/kg elke vier weken ( $n = 8$  [11,3 %]). Ophoging van de dosis tot 3 mg/kg per week was toegestaan na 24 weken voor patiënten die twee of meer gekwalificeerde bloedingen hadden (d.w.z. spontane en klinisch significante bloedingen die optraden bij *steady state*). Ten tijde van de interimanalyse werd bij geen enkele patiënt een ophoging van de onderhoudsdosis toegepast.

Het primaire einddoel van het onderzoek was het evalueren van de werkzaamheid van profylaxe met Hemlibra op basis van het aantal bloedingen dat gedurende een bepaalde periode met stollingsfactoren moest worden behandeld (d.w.z. het aantal behandelde bloedingen, zie tabel 9). Andere doelen waren het evalueren van de werkzaamheid van profylaxe met Hemlibra op basis van het totaal aantal bloedingen, spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen en bloedingen in doelgewrichten gedurende een bepaalde periode, alsook het beoordelen gedurende een bepaalde periode van de door de patiënt

gemelde HRQoL met behulp van de *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia* (CATCH)-vragenlijst.

### Werkzaamheidsresultaten

#### *HAVEN 3*

Tabel 4 geeft de werkzaamheidsresultaten weer voor profylaxe met Hemlibra vergeleken met geen profylaxe met betrekking tot het aantal behandelde bloedingen, alle bloedingen, en behandelde spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen en bloedingen in doelgewrichten.

**Tabel 4 HAVEN 3-onderzoek: Jaarlijks aantal bloedingen in de Hemlibra profylaxe-arm versus de geen-profylaxe-arm bij patiënten  $\geq$  12 jaar oud zonder FVIII-remmers**

Eindpunt	Arm C: Geen profylaxe (N = 18)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg per week (N = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg elke 2 weken (N = 35)
<b>Behandelde bloedingen</b>			
ABR (95%-BI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% vermindering (RR), p-waarde	n.v.t.	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	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)
<b>Alle bloedingen</b>			
ABR (95%-BI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% vermindering (RR), p-waarde	n.v.t.	95% (0,05 < 0,0001	94% (0,06), < 0,0001
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
<b>Behandelde spontane bloedingen</b>			
ABR (95%-BI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% vermindering (RR), p-waarde	n.v.t.	94% (0,06), < 0,0001	98% (0,02), < 0,0001
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)



Eindpunt	Arm C: Geen profylaxe (N = 18)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg per week (N = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg elke 2 weken (N = 35)
<b>Behandelde gewrichtsbloedingen</b>			
ABR (95%-BI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% vermindering (RR), p-waarde	n.v.t.	96% (0,04), <0,0001	97% (0,03), <0,0001
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
<b>Behandelde bloedingen in doelgewrichten</b>			
ABR (95%-BI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% vermindering (RR), p-waarde	n.v.t.	95% (0,05), <0,0001	95% (0,05), <0,0001
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
<p>Rate ratio en betrouwbaarheidsinterval (BI) komen uit het negatieve binomiale regressie (NBR) model en de p-waarde uit de <i>Stratified Wald</i>-test, waarin het aantal bloedingen tussen gespecificeerde armen wordt vergeleken.</p> <p>Arm C: omvat alleen periode zonder profylaxe.</p> <p>Definities van bloedingen aangepast op basis van de ISTH-criteria.</p> <p>Behandelde bloedingen = met FVIII behandelde bloedingen.</p> <p>Alle bloedingen = bloedingen die wel en niet met FVIII zijn behandeld.</p> <p>Omvat alleen gegevens vóór geleidelijke ophoging, voor patiënten bij wie de dosis geleidelijk werd opgehoogd.</p> <p>Aan emicizumab blootgestelde patiënten begonnen met een oplaaddosis van 3 mg/kg per week gedurende 4 weken.</p> <p>ABR = <i>annualised bleed rate</i> (jaarlijks aantal bloedingen); BI = betrouwbaarheidsinterval; RR = rate ratio;</p> <p>IQR = interquartile range, 25e percentiel tot 75e percentiel; n.v.t. = niet van toepassing.</p>			

De intra-patiëntanalyse van het klinische HAVEN 3-onderzoek liet zien dat profylaxe met Hemlibra leidde tot een statistisch significante ( $p < 0,0001$ ) vermindering (68 %) van het aantal bloedingen dat behandeld moest worden in vergelijking met eerdere profylaxe met FVIII, verzameld in de NIS vóór inclusie (zie tabel 5).

**Tabel 5 HAVEN 3-onderzoek: Intra-patiëntvergelijking van jaarlijks aantal bloedingen (behandelde bloedingen) voor profylaxe met Hemlibra versus eerdere profylaxe met FVIII**

Eindpunt	Arm D NIS: Eerdere FVIII-profylaxe (N = 48)	Arm D: Hemlibra 1,5 mg/kg per week (N = 48)
Mediane werkzaamheidsperiode (weken)	30,1	33,7
<b>Behandelde bloedingen</b>		
ABR (95%-BI)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% vermindering (RR), p-waarde	68% (0,32), <0,0001	
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	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>Rate ratio en betrouwbaarheidsinterval (BI) komen uit het negatieve binomiale regressie (NBR) model en de p-waarde uit de <i>Stratified Wald</i>-test, waarin het aantal bloedingen tussen gespecificeerde armen wordt vergeleken.</p> <p>Intra-patiënt comparatorgegevens uit de NIS. Alleen patiënten die aan de NIS en aan het HAVEN 3 onderzoek deelnamen zijn in deze analyse geïnccludeerd.</p> <p>Omvat alleen gegevens vóór geleidelijke ophoging, voor patiënten bij wie de dosis geleidelijk werd opgehoogd.</p> <p>Behandelde bloedingen = met FVIII behandelde bloedingen. Definities van bloedingen aangepast op basis van de ISTH-criteria.</p> <p>ABR = annualised bleed rate (jaarlijks aantal bloedingen); BI = betrouwbaarheidsinterval; RR = rate ratio; IQR = interquartile range, 25e percentiel tot 75e percentiel.</p> <p>Ondanks dat er een hogere therapietrouw gezien werd bij emicizumab profylaxe dan bij eerdere FVIII profylaxe, werd er geen verschil in ABR vastgesteld bij patiënten die <math>\geq 80\%</math> of <math>&lt; 80\%</math> van de vereiste dosering van FVIII profylaxe hadden gebruikt volgens de standaard aanbevolen doseringen (de gegevens moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege het kleine aantal patiënten).</p> <p>Door de korte halfwaardetijd van FVIII wordt er geen doorwerkingseffect verwacht na het stoppen van de behandeling met FVIII.</p> <p>Alleen de eerste vijf doses van emicizumab moesten onder toezicht worden toegediend om de veiligheid en de bekwaamheid van de injectietechniek te waarborgen. Zelf thuis toedienen werd net als bij FVIII profylaxe toegestaan voor alle daaropvolgende doses emicizumab.</p> <p>Alle patiënten werden door hemofilie-experts behandeld, die bevestigden dat adequate FVIII profylaxe werd toegediend bij patiënten die geïnccludeerd waren in de intra-patiënt vergelijking; dit suggereert dat vergelijkbare gangbare profylactische zorg toegepast werd bij de verschillende onderzoekslocaties en patiënten.</p>		

#### HAVEN 1

Tabel 6 geeft de werkzaamheidsresultaten weer voor profylaxe met Hemlibra vergeleken met geen profylaxe met betrekking tot het aantal behandelde bloedingen, alle bloedingen, en behandelde spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen en bloedingen in doelgewrichten.

**Tabel 6 HAVEN 1: Jaarlijks aantal bloedingen in de Hemlibra profylaxe-arm versus de geen-profylaxe-arm bij patiënten  $\geq 12$  jaar oud met FVIII-remmers**

Eindpunt	Arm B: geen profylaxe	Arm A: 1,5 mg/kg Hemlibra per week
	N = 18	N = 35
<b>Behandelde bloedingen</b>		
ABR (95%-BI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% vermindering (RR), p-waarde	87% (0,13), < 0,0001	
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Mediane ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
<b>Alle bloedingen</b>		
ABR (95%-BI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% vermindering (RR), p-waarde	80% (0,20), < 0,0001	
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
<b>Behandelde spontane bloedingen</b>		
ABR (95%-BI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% vermindering (RR), p-waarde	92% (0,08), < 0,0001	
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
<b>Behandelde gewrichtsbloedingen</b>		
ABR (95%-BI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% vermindering (RR), p-waarde	89% (0,11), 0,0050	
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
<b>Behandelde bloedingen in doelgewrichten ('target joints')</b>		
ABR (95%-BI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% vermindering (RR), p-waarde	95% (0,05), 0,0002	
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Rate ratio en betrouwbaarheidsinterval (BI) komen uit het negatieve binomiale regressie (NBR) model en de p-waarde uit de <i>Stratified Wald</i>-test, waarin het aantal bloedingen tussen gespecificeerde armen wordt vergeleken.</p> <p>Arm B: omvat alleen periode zonder profylaxe.</p> <p>Definities van bloedingen aangepast op basis van de ISTH-criteria.</p> <p>Behandelde bloedingen = met <i>bypassing agents</i> behandelde bloedingen.</p> <p>Alle bloedingen = bloedingen die wel en niet met <i>bypassing agents</i> zijn behandeld.</p> <p>Omvat alleen gegevens vóór geleidelijke ophoging, voor patiënten bij wie de dosis geleidelijk werd opgehoogd.</p> <p>Aan emicizumab blootgestelde patiënten begonnen met een oplaaddosis van 3 mg/kg per week gedurende 4 weken.</p> <p>ABR = <i>annualised bleed rate</i> (jaarlijks aantal bloedingen); BI = betrouwbaarheidsinterval; RR = rate ratio; IQR = interquartile range, 25<sup>e</sup> percentiel tot 75<sup>e</sup> percentiel.</p>		

De HAVEN 1 intra-patiëntanalyse liet zien dat profylaxe met Hemlibra leidde tot een statistisch significante ( $p = 0,0003$ ) en klinisch relevante vermindering (79%) van het aantal bloedingen dat behandeld moest worden in vergelijking met eerdere profylaxe met een *bypassing agent*, verzameld in de NIS vóór inclusie (zie tabel 7).

**Tabel 7 HAVEN 1: Intra-patiëntvergelijking van jaarlijks aantal bloedingen (behandelde bloedingen) voor profylaxe met Hemlibra versus eerdere profylaxe met *bypassing agents* (NIS-patiënten)**

Eindpunt	Arm C <sub>NIS</sub> : eerdere profylaxe met <i>bypassing agent</i>	Arm C: Hemlibra 1,5 mg/kg per week
	N = 24	N = 24
Behandelde bloedingen		
ABR (95%-BI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% patiënten met 0 bloedingen (95%-BI)	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)
% vermindering (RR), p-waarde	79% (0,21), 0,0003	
<p>Rate ratio en betrouwbaarheidsinterval (BI) komen uit het negatieve binomiale regressie (NBR) model en de p-waarde uit de <i>Stratified Wald</i>-test, waarin de ABR tussen gespecificeerde armen wordt vergeleken. Intra-patiënt comparatorgegevens uit de NIS.</p> <p>Alleen patiënten die aan de NIS en aan het HAVEN 1-onderzoek deelnamen zijn in deze analyse geïnccludeerd.</p> <p>Omvat alleen gegevens vóór geleidelijke ophoging, voor patiënten bij wie de dosis geleidelijk werd opgehoogd.</p> <p>Behandelde bloedingen = met <i>bypassing agents</i> behandelde bloedingen.</p> <p>Definities van bloedingen aangepast op basis van de ISTH-criteria.</p> <p>ABR = <i>annualised bleed rate</i> (jaarlijks aantal bloedingen); BI = betrouwbaarheidsinterval; RR = <i>rate ratio</i>; IQR = <i>interquartile range</i>, 25<sup>e</sup> percentiel tot 75<sup>e</sup> percentiel</p> <p>Ondanks dat er een hogere therapietrouw gezien werd bij emicizumab profylaxe dan bij eerdere <i>bypassing agent</i> (BPA) profylaxe, werd er geen verschil in ABR vastgesteld bij patiënten die ≥ 80% of &lt; 80% van de vereiste doses van BPA profylaxe hadden gebruikt volgens de standaard aanbevolen doseringen (de gegevens moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege het kleine aantal patiënten).</p> <p>Door de korte halfwaardetijd van <i>bypassing agents</i> wordt er geen doorwerkingseffect verwacht na het stoppen van de behandeling met <i>bypassing agents</i>.</p> <p>Alleen de eerste vijf doses van emicizumab moesten onder toezicht worden toegediend om de veiligheid en de bekwaamheid van de injectietechniek te waarborgen. Zelf thuis toedienen werd net als bij BPA-profylaxe toegestaan voor alle daaropvolgende doses emicizumab.</p>		

#### HAVEN 4

Tabel 8 geeft de werkzaamheidsresultaten van de primaire analyse weer voor profylaxe met Hemlibra elke vier weken met betrekking tot het aantal behandelde bloedingen, alle bloedingen, en behandelde spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen en bloedingen in doelgewrichten. Bij 41 patiënten  $\geq 12$  jaar oud werd gekeken naar de werkzaamheid, met een mediane observatieduur van 25,6 weken (spreiding: 24,1-29,4).

**Tabel 8 HAVEN 4: Jaarlijks aantal bloedingen voor profylaxe met Hemlibra bij patiënten  $\geq 12$  jaar oud met of zonder FVIII-remmers**

	Hemlibra 6 mg/kg Q4W		
Eindpunten	<sup>a</sup> ABR (95%-BI)	<sup>b</sup> Mediane ABR (IQR)	% 0 bloedingen (95%-BI)
N	41	41	41
Behandelde bloedingen	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Alle bloedingen	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Behandelde spontane bloedingen	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Behandelde gewrichtsbloedingen	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Behandelde bloedingen in doelgewrichten	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
<sup>a</sup> Berekend met het negatieve binomiale regressie (NBR) model <sup>b</sup> Berekende ABR Definities van bloedingen aangepast op basis van de ISTH-criteria. Behandelde bloedingen: met FVIII of rFVIIa behandelde bloedingen. Alle bloedingen: bloedingen behandeld met of zonder FVIII of rFVIIa. Patiënten die blootgesteld werden aan emicizumab startten met een oplaaddosis van 3 mg/kg per week gedurende 4 weken. ABR = <i>annualised bleed rate</i> (jaarlijks aantal bloedingen); BI = betrouwbaarheidsinterval; IQR = interquartile range, 25e percentiel tot 75e percentiel; Q4W = profylaxe eenmaal per vier weken			

#### *HAVEN 6 (interimanalyse)*

Bij 51 patiënten van 2 tot 56 jaar oud met matig-ernstige hemofilie A werd gekeken naar de werkzaamheid, met een mediane observatieduur van 30,4 weken (spreiding: 17,4 - 61,7). De werkzaamheidsresultaten van de interimanalyse voor profylaxe met Hemlibra bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A (zie rubriek 4.1) met betrekking tot het aantal behandelde bloedingen, alle bloedingen, behandelde spontane bloedingen, behandelde gewrichtsbloedingen en behandelde bloedingen in doelgewrichten, worden weergegeven in tabel 9.

**Tabel 9 HAVEN 6: Jaarlijks aantal bloedingen voor profylaxe met Hemlibra bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder FVIII-remmers**

	Hemlibra 1,5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W of 6 mg/kg Q4W		
Eindpunten	<sup>a</sup> ABR (95%-BI)	<sup>b</sup> Mediane ABR (IQR)	% 0 bloedingen (95%-BI)
N	51	51	51
Behandelde bloedingen	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Alle bloedingen	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Behandelde spontane bloedingen	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Behandelde gewrichtsbloedingen	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Behandelde bloedingen in doelgewrichten	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
<sup>a</sup> Berekend met het negatieve binomiale regressie (NBR) model <sup>b</sup> Berekende ABR Definities van bloedingen aangepast op basis van de ISTH-criteria. Behandelde bloedingen: bloedingen behandeld met FVIII. Alle bloedingen: bloedingen behandeld met of zonder FVIII. Patiënten die blootgesteld werden aan emicizumab startten met een oplaaddosis van 3 mg/kg per week gedurende 4 weken. ABR = <i>annualised bleed rate</i> (jaarlijks aantal bloedingen); BI = betrouwbaarheidsinterval; IQR = interquartile range, 25 <sup>e</sup> percentiel tot 75 <sup>e</sup> percentiel; QW = profylaxe eenmaal per week; Q2W = profylaxe eenmaal per twee weken; Q4W = profylaxe eenmaal per vier weken. <sup>c</sup> 1,5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5)			

#### Gezondheidsgerelateerde uitkomstmaten

In de klinische HAVEN-onderzoeken werden de HRQoL en gezondheidsstatus beoordeeld met behulp van klinische uitkomstbeoordelingsmaten. HAVEN 1 en HAVEN 2 gebruikten respectievelijk de *Haemophilia-specific Quality of Life* (Haem-A-QoL)-vragenlijst voor volwassenen ( $\geq 18$  jaar) en de versie voor adolescenten (Haemo-QoL-SF, 8 tot < 18 jaar). De *Physical Health* score (d.w.z. pijnlijke zwellingen, aanwezigheid van gewrichtspijn, pijn bij het bewegen, moeite met het lopen van lange afstanden en meer tijd nodig hebben om zich klaar te maken) en de totaalscore (som van alle scores) waren in het protocol gedefiniëerde klinisch relevante uitkomstmaten. HAVEN 2 gebruikte daarnaast de *Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden*-vragenlijst om bij pediatrie patiënten < 12 jaar een HRQoL-rapportage van de verzorger te verkrijgen. HAVEN 6 beoordeelde HRQoL bij volwassen en pediatrie patiënten, evenals verzorgers van pediatrie patiënten, met behulp van de *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia* (CATCH)-vragenlijst. De gebieden van de risicoperceptie en de impact van hemofilie op dagelijkse activiteiten, sociale activiteiten, recreatieve activiteiten en werk/school, alsook de preoccupatie en de behandelingslast werden onderzocht. Om een verandering in gezondheidsstatus te meten werden de *Index Utility Score* (IUS) en de *Visual Analog Scale* (VAS) van de *EuroQoL Five-Dimension Five-Levels Questionnaire* (EQ-5D-5L) onderzocht.

#### *HAVEN 1 gezondheidsgerelateerde uitkomsten*

In dit onderzoek waren de baseline totaalscores (gemiddelde = 41,14 resp. 44,58) en *Physical Health scale* scores (gemiddelde = 52,41 resp. 57,19) vergelijkbaar voor profylaxe met Hemlibra en geen profylaxe. Tabel 10 geeft een overzicht van de vergelijking tussen de arm met profylaxe met Hemlibra (arm A) en de arm zonder profylaxe (arm B) op de Haem-A-QoL totaalscore en *Physical Health scale* score na 24 weken behandeling, aangepast voor baseline. Wekelijkse profylaxe met Hemlibra gaf bij de beoordeling in week 25 een statistisch significante en klinisch relevante verbetering in vergelijking

met geen profylaxe te zien voor het vooraf gespecificeerde eindpunt Haem-A-QoL *Physical Health Scale* score.

**Tabel 10 HAVEN 1: Verandering van Haem-A-QoL *Physical Health*- en totaalscore voor profylaxe met Hemlibra versus geen profylaxe bij patiënten  $\geq 18$  jaar met FVIII-remmers**

Haem-A-QoL-scores in week 25	Arm B: geen profylaxe (N = 14)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg per week (N = 25)
<b>Physical Health score (bereik: 0 – 100)</b>		
Aangepast gemiddelde	54,17	32,61
Verschil in aangepaste gemiddelden (95%-BI)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-waarde	0,0029	
<b>Totaalscore (bereik: 0 – 100)</b>		
Aangepast gemiddelde	43,21	29,2
Verschil in aangepaste gemiddelden (95%-BI)	14,01 (5,56; 22,45)	
p-waarde	0,0019	
Arm B: omvat alleen periode zonder profylaxe. Omvat alleen gegevens vóór geleidelijke ophoging, voor patiënten bij wie de dosis geleidelijk werd opgehoogd. Aan emicizumab blootgestelde patiënten begonnen met een laaddosis van 3 mg/kg per week gedurende 4 weken. De Haem-A-QoL-schalen lopen van 0 tot 100; lagere scores wijzen op een betere HRQoL. Klinisch relevant verschil: Totaalscore: 7 punten; Lichamelijke gezondheid ( <i>physical health</i> ): 10 punten. Analyses zijn gebaseerd op gegevens van individuen met responsen bij de beoordelingen op baseline en week 25..		

#### *HAVEN 1 gezondheidsstatus uitkomsten*

Tabel 11 geeft een overzicht van de vergelijking tussen de arm met profylaxe met Hemlibra (arm A) en de arm zonder profylaxe (arm B) op de EQ-5D-5L IUS en VAS na 24 weken behandeling, aangepast voor baseline.

**Tabel 11 HAVEN 1: EQ-5D-5L-scores bij patiënten  $\geq 12$  jaar in week 25**

EQ-5D-5L-scores in week 25	Arm B: geen profylaxe (N = 16)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg per week (N = 29)
<b>Visuele analoge schaal (VAS)</b>		
Aangepast gemiddelde	74,36	84,08
Verschil in aangepaste gemiddelden (95%-BI)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
<b>Index Utility Score</b>		
Aangepast gemiddelde	0,65	0,81
Verschil in aangepaste gemiddelden (95%-BI)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
p-waarde	0,0014	
<p>Arm B: omvat alleen periode zonder profylaxe. Omvat alleen gegevens vóór geleidelijke ophoging, voor patiënten bij wie de dosis geleidelijk werd opgehoogd. Aan emicizumab blootgestelde patiënten begonnen met een laaddosis van 3 mg/kg per week gedurende 4 weken. Hogere scores wijzen op een betere levenskwaliteit.</p> <p>Klinisch relevant verschil: VAS: 7 punten, <i>Index Utility Score</i>: 0,07 punten.</p> <p>Analyses zijn gebaseerd op gegevens van individuen met responsen bij de beoordelingen op baseline en week 25.</p>		

#### *HAVEN 6 gezondheidsgerelateerde uitkomsten*

In HAVEN 6 werd de HRQoL voor patiënten van alle leeftijden met matig-ernstige hemofilie A beoordeeld in week 25 op basis van de CATCH-vragenlijst. De CATCH-vragenlijst (versie 1.0) is een gevalideerd instrument voor de beoordeling van het effect van hemofilie en de behandeling ervan. Er bestaan verschillende versies van de vragenlijst voor volwassen patiënten, pediatrie patiënten en verzorgers van pediatrie patiënten. De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven voor profylaxe met Hemlibra bleef over het algemeen stabiel, waarbij bij de verschillende responder-groepen consequent een verbetering op het gebied van behandelingslast voor CATCH werd waargenomen.

#### *Pediatrie patiënten*

*Pediatrie patiënten (leeftijd < 12 jaar oud of 12 tot 17 jaar oud die < 40 kg wegen) met hemofilie A met FVIII-remmers (onderzoek BH29992 – HAVEN 2)*

Wekelijkse profylaxe met Hemlibra werd beoordeeld in een éénarmig, multicenter, open-label klinisch onderzoek bij pediatrie patiënten (< 12 jaar oud of 12 tot 17 jaar oud die < 40 kg wegen) met hemofilie A met FVIII-remmers. Patiënten kregen profylaxe met Hemlibra in een dosering van 3 mg/kg eenmaal per week gedurende de eerste 4 weken gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal per week daarna.

In het onderzoek werden de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid beoordeeld, waaronder de werkzaamheid van wekelijkse profylaxe met Hemlibra in vergelijking met eerdere episodische en profylactische behandeling met een *bypassing agent* bij patiënten die vóór inclusie aan de NIS hadden deelgenomen (intra-patiëntvergelijking).



## Werkzaamheidsresultaten

### HAVEN 2 (interimanalyse)

Ten tijde van de interimanalyse werd de werkzaamheid beoordeeld voor 59 patiënten die < 12 jaar oud waren en die gedurende minimaal 12 weken wekelijkse profylaxe met Hemlibra kregen, waaronder vier patiënten < 2 jaar oud, 17 patiënten van 2 tot < 6 jaar oud en 38 patiënten van 6 tot < 12 jaar oud. Het jaarlijkse aantal bloedingen en het percentage patiënten die geen bloedingen hadden, werden berekend (zie tabel 12). De mediane observatieduur voor deze patiënten was 29,6 weken (spreiding: 18,4 tot 63,0 weken).

**Tabel 12 HAVEN 2: Overzicht van werkzaamheid (interimanalyse)**

Eindpunt	<sup>a</sup> ABR (95%-BI) <sup>b</sup> N = 59	<sup>c</sup> Mediane ABR (IQR) <sup>b</sup> N = 59	% Nul bloedingen (95%-BI) <sup>b</sup> N = 59
Behandelde bloedingen	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Alle bloedingen	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Behandelde spontane bloedingen	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Behandelde gewrichtsbloedingen	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Behandelde bloedingen in doelgewrichten	0,1 (0; 0,7) *	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
<p>ABR = <i>annualised bleed rate</i> (jaarlijks aantal bloedingen); BI = betrouwbaarheidsinterval; IQR = interquartile range, 25e percentiel tot 75e percentiel.</p> <p><sup>a</sup> Berekend met het negatieve binomiale regressie (NBR) model</p> <p><sup>b</sup> Werkzaamheidsgegevens voor behandelde patiënten &lt; 12 jaar oud die hadden deelgenomen aan het HAVEN 2-onderzoek gedurende ten minste 12 weken (N = 59), omdat het onderzoeken van het effect van de behandeling in relatie tot de leeftijd het primaire doel was van het onderzoek.</p> <p><sup>c</sup> Berekende ABR</p> <p>Definities van bloedingen aangepast op basis van de ISTH-criteria.</p> <p>Behandelde bloedingen: met <i>bypassing agents</i> behandelde bloedingen.</p> <p>Alle bloedingen: bloedingen behandeld met of zonder <i>bypassing agents</i>.</p> <p>Patiënten die blootgesteld werden aan emicizumab startten met een oplaaddosis van 3 mg/kg per week gedurende 4 weken.</p>			

In de intra-patiëntanalyse leidde wekelijkse profylaxe met Hemlibra tot een klinisch relevante vermindering (98%) van het aantal behandelde bloedingen bij 18 pediatrische patiënten die minstens 12 weken profylaxe met Hemlibra kregen in vergelijking met hun in de NIS vóór inclusie verzamelde aantal bloedingen (tabel 13).

**Tabel 13 HAVEN 2: Intra-patiëntvergelijking van jaarlijks aantal bloedingen (behandelde bloedingen) voor profylaxe met Hemlibra versus eerdere profylaxe met *bypassing agents***

Eindpunt	Eerdere behandeling met <i>bypassing agent</i> * (N = 18)	Profylaxe met Hemlibra (N = 18)
<b>Behandelde bloedingen</b>		
ABR (95%-BI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% vermindering (RR)	98% (0,02)	
% patiënten met nul bloedingen (95%-BI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediane ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
<p>* Eerdere profylactische behandeling bij 15 van de 18 patiënten; eerdere episodische (<i>on demand</i>) behandeling bij 3 proefpersonen</p> <p>Rate ratio en betrouwbaarheidsinterval (BI) komen uit het negatieve binomiale regressie (NBR) model en de p-waarde uit de Stratified Wald-test, waarin het aantal bloedingen tussen gespecificeerde armen wordt vergeleken.</p> <p>Intra-patiënt comparatorgegevens uit de NIS.</p> <p>Alleen patiënten die aan de NIS en aan het HAVEN 2-onderzoek deelnamen zijn in deze analyse geïnccludeerd.</p> <p>Definities van bloedingen aangepast op basis van de ISTH-criteria.</p> <p>Behandelde bloedingen = met <i>bypassing agents</i> behandelde bloedingen.</p> <p>Patiënten die blootgesteld werden aan emicizumab startten met een oplaaddosis van 3 mg/kg per week gedurende 4 weken.</p> <p>ABR = <i>annualised bleed rate</i> (jaarlijks aantal bloedingen); BI = betrouwbaarheidsinterval; RR = rate ratio; IQR = interquartile range, 25e percentiel tot 75e percentiel.</p> <p>Ondanks dat er een hogere therapietrouw gezien werd bij profylaxe met emicizumab dan bij eerdere profylaxe met <i>bypassing agent</i> (BPA), werd er geen verschil in ABR vastgesteld bij patiënten die <math>\geq 80\%</math> of <math>&lt; 80\%</math> van de vereiste dosering van BPA-profylaxe hadden gebruikt volgens de standaard aanbevolen dosering (de gegevens moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege het kleine aantal patiënten).</p> <p>Door de korte halfwaardetijd van <i>bypassing agents</i> wordt er geen doorwerkingseffect verwacht na het stoppen van de behandeling met <i>bypassing agents</i>.</p> <p>Alleen de eerste vijf doses emicizumab moesten onder toezicht worden toegediend om de veiligheid en de bekwaamheid van de injectietechniek te waarborgen. Zelf thuis toedienen werd net als bij BPA-profylaxe toegestaan voor alle daaropvolgende doses emicizumab.</p>		

#### *Pediatrische gezondheidsgerelateerde uitkomsten*

##### *HAVEN 2 gezondheidsgerelateerde uitkomsten*

In HAVEN 2 werd de HRQoL voor patiënten in de leeftijd van  $\geq 8$  tot  $< 12$  jaar beoordeeld in week 25 op basis van de Haemo-QoL-SF-vragenlijst voor kinderen (zie tabel 14). De Haemo-QoL-SF is een valide en betrouwbare maatstaf van HRQoL. HRQoL voor patiënten  $< 12$  jaar oud werd ook beoordeeld in week 25 op basis van de *Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden*-vragenlijst die door verzorgers ingevuld werd (zie tabel 14). De *Adapted InhibQoL* is een valide en betrouwbare maatstaf van HRQoL.

**Tabel 14 HAVEN 2: Verschil in de *Physical Health*-score tussen baseline en week 25 zoals gemeld door patiënten en verzorgers voor patiënten (< 12 jaar oud) na profylaxe met Hemlibra**

	Haemo-QoL-SF
<b><i>Physical health</i>-score (spreiding: 0 - 100)<sup>a</sup></b>	
Gemiddelde baseline score (95%-BI) (N = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Gemiddeld verschil t.o.v. baseline (95%-BI) (N = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
	<b><i>Adapted InhibQoL with aspects of caregiver burden</i></b>
<b><i>Physical health</i>-score (spreiding: 0 - 100)<sup>a</sup></b>	
Gemiddelde baseline score (95%-BI) (N = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Gemiddeld verschil t.o.v. baseline (95%-BI) (N = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)
<sup>a</sup> Lagere scores (negatieve scoreverschillen) geven een betere werking weer. Analyses zijn gebaseerd op gegevens van individuen met responsen bij de beoordelingen op baseline en week 25.	

De ervaring met het gebruik van *bypassing agents* of FVIII tijdens chirurgie en ingrepen is beperkt. Gebruik van *bypassing agents* of FVIII tijdens chirurgie en ingrepen werd door de onderzoeker vastgesteld.

Bij een doorbraakbloeding moeten patiënten die profylactisch worden behandeld met emicizumab met de beschikbare therapieën behandeld worden. Voor advies met betrekking tot *bypassing agents*, zie rubriek 4.4.

### Immunogeniteit

Net als met alle therapeutische eiwitten is er bij patiënten die worden behandeld met emicizumab kans op een immuunrespons. Een totaal van 739 patiënten werd in de samengevoegde klinische onderzoeken getest op anti-emicizumab-antilichamen. Zesendertig patiënten (4,9%) testte positief voor anti-emicizumab-antilichamen. Bij 19 patiënten (2,6%), hadden de anti-emicizumab-antilichamen *in-vitro* een neutraliserende werking. Van deze 19 patiënten hadden de neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen bij 15 patiënten geen klinisch significante impact op de farmacokinetiek of werkzaamheid van Hemlibra, terwijl verlaagde plasmaconcentraties van emicizumab wel werden gezien bij 4 patiënten (0,5%). Eén patiënt (0,1%) met neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen bij verlaagde plasmaconcentratie van emicizumab, had na 5 weken behandeling verlies van werkzaamheid en staakte de behandeling met Hemlibra. In totaliteit was het veiligheidsprofiel van Hemlibra vergelijkbaar tussen de patiënten met anti-emicizumab-antilichamen (waaronder neutraliserende antilichamen) en patiënten zonder anti-emicizumab-antilichamen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### Ouderen

Het gebruik van Hemlibra bij patiënten  $\geq 65$  jaar oud met hemofilie A wordt onderbouwd door onderzoeken HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 en HAVEN 6. Op basis van beperkte gegevens zijn er geen aanwijzingen voor een verschil in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar of ouder.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van emicizumab is bepaald via niet-compartmentele analyse bij gezonde proefpersonen en aan de hand van een farmacokinetische populatieanalyse van een database met 389 patiënten met hemofilie A.

## Absorptie

Na subcutane toediening bij patiënten met hemofilie A was de absorptiehalfwaardetijd 1,6 dagen.

Na meerdere subcutane toedieningen van 3 mg/kg eenmaal per week gedurende de eerste 4 weken bij hemofilie A-patiënten waren de gemiddelde ( $\pm$ SD) dalwaarden van de plasmaconcentratie emicizumab  $52,6 \pm 13,6$   $\mu$ g/ml in week 5.

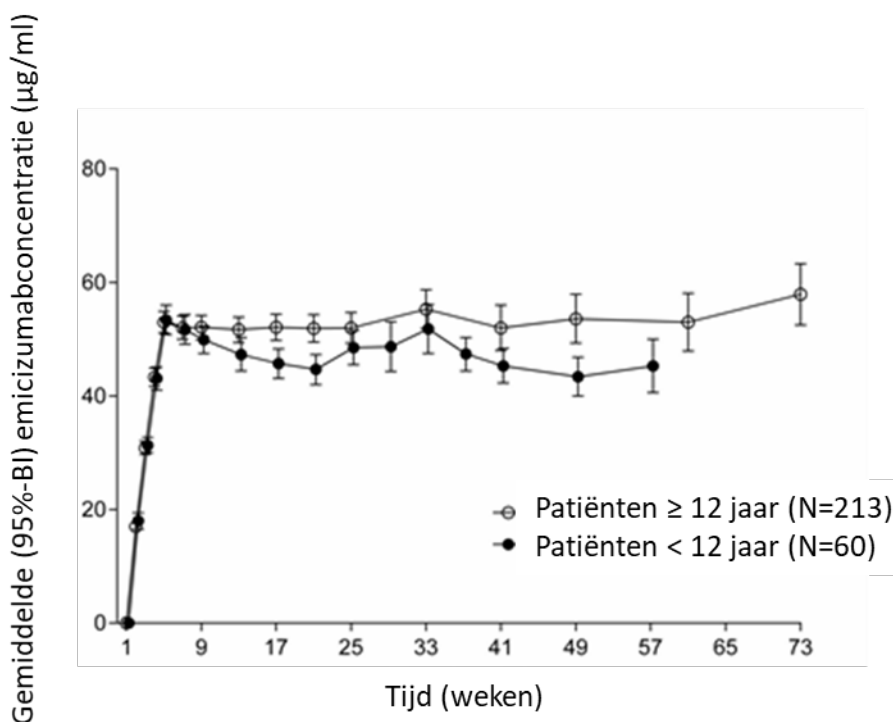
De voorspelde gemiddelde ( $\pm$ SD)  $C_{dal}$  en  $C_{max}$  en  $C_{dal}/C_{max}$  bij steady state bij de aanbevolen onderhoudsdoseringen van 1,5 mg/kg eenmaal per week, 3 mg/kg elke twee weken en 6 mg/kg elke vier weken zijn weergegeven in tabel 15.

**Tabel 15** Gemiddelde ( $\pm$  SD) steady-state emicizumabconcentraties

Parameters	Onderhoudsdosering		
	1,5 mg/kg QW	3 mg/kg Q2W	6 mg/kg Q4W
$C_{max, ss}$ ( $\mu$ g/ml)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{avg, ss}$ ( $\mu$ g/ml)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{dal, ss}$ ( $\mu$ g/ml)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{max}/C_{dal}$	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{avg, ss}$ = gemiddelde concentratie bij steady state; $C_{max, ss}$ = maximum plasmaconcentratie bij steady state; $C_{dal, ss}$ = dalconcentratie bij steady state. QW = elke week; Q2W = elke twee weken; Q4W = elke vier weken. Farmacokinetische parameters afgeleid van het populatie farmacokinetiekmodel.			

Vergelijkbare farmacokinetische profielen werden gezien na wekelijkse dosering (3 mg/kg/week gedurende 4 weken gevolgd door 1,5 mg/kg/week) bij volwassenen/adolescenten ( $\geq 12$  jaar) en kinderen ( $< 12$  jaar) (zie figuur 1).

**Figuur 1:** Gemiddelde ( $\pm 95\%$ -BI) emicizumab plasmaconcentratie-versus-tijd profielen voor patiënten  $\geq 12$  jaar (HAVEN 1- en HAVEN 3-onderzoeken) vergeleken met patiënten  $< 12$  jaar (HAVEN 2-onderzoek)



Bij gezonde proefpersonen was de absolute biologische beschikbaarheid na subcutane toediening van 1 mg/kg tussen de 80,4% en 93,1%, afhankelijk van de injectieplaats. Soortgelijke farmacokinetische profielen werden gezien na subcutane toediening in de buik, bovenarm en dij. Emicizumab kan afwisselend op deze anatomische locaties worden toegediend (zie rubriek 4.2).

### Distributie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van 0,25 mg/kg emicizumab bij gezonde proefpersonen was het verdelingsvolume bij steady state 106 ml/kg (d.w.z. 7,4 l voor een volwassene van 70 kg).

Het schijnbare verdelingsvolume (V/F), geschat op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met hemofilie A na meerdere subcutane doses emicizumab was 10,4 l.

### Biotransformatie

De biotransformatie van emicizumab is niet onderzocht. IgG-antilichamen worden in hoge mate door lysosomale proteolyse gekataboliseerd en daarna door het lichaam uitgescheiden of hergebruikt.

### Eliminatie

Na intraveneuze toediening van 0,25 mg/kg bij gezonde proefpersonen was de totale klaring van emicizumab 3,26 ml/kg/dag (d.w.z. 0,228 l/d voor een volwassene van 70 kg); de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 26,7 dagen.

Na een eenmalige subcutane injectie bij gezonde proefpersonen was de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 4 tot 5 weken.

Na meerdere subcutane injecties bij patiënten met hemofilie A was de schijnbare klaring 0,272 l/dag; de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd was 26,8 dagen.

### Lineariteit/non-lineariteit

Emicizumab gaf bij patiënten met hemofilie A na de eerste dosis van Hemlibra een dosisproportionele farmacokinetiek te zien over een doseringsbereik van 0,3 tot 6 mg/kg. De blootstelling ( $C_{\text{gem,ss}}$ ) na meerdere doses is vergelijkbaar voor 1,5 mg/kg elke week, 3 mg/kg elke 2 weken en 6 mg/kg elke 4 weken.

### Speciale populaties

#### Pediatrische patiënten

Het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van emicizumab is beoordeeld in een farmacokinetische populatieanalyse met 5 baby's ( $\geq 1$  maand tot  $< 2$  jaar), 55 kinderen (jonger dan 12 jaar) en 50 adolescenten (12 tot  $< 18$  jaar) met hemofilie A.

Leeftijd had geen invloed op de farmacokinetiek van emicizumab bij pediatrische patiënten.

#### Ouderen

Het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van emicizumab is in een farmacokinetische populatieanalyse beoordeeld bij 13 proefpersonen van 65 jaar en ouder (geen enkele proefpersoon was ouder dan 77 jaar). De relatieve biologische beschikbaarheid nam af bij hogere leeftijd, maar er werden in de farmacokinetiek van emicizumab tussen proefpersonen  $< 65$  jaar en proefpersonen  $\geq 65$  jaar geen klinisch belangrijke verschillen waargenomen.

### Etniciteit

Farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met hemofilie A lieten zien dat etniciteit geen invloed had op de farmacokinetiek van emicizumab. Voor deze demografische factor hoeft de dosis niet te worden aangepast.

### Geslacht

De gegevens bij vrouwelijke patiënten zijn te beperkt om een conclusie te kunnen trekken.

### Verminderde nierfunctie

Er zijn geen gerichte onderzoeken naar het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van emicizumab verricht.

De meerderheid van de patiënten met hemofilie A in de farmacokinetische populatieanalyse had een normale nierfunctie ( $N = 332$ ; creatinineklaring [ $CL_{Cr}$ ]  $\geq 90$  ml/min) of een licht verminderde nierfunctie ( $N = 27$ ;  $CL_{Cr}$  60-89 ml/min). Licht verminderde nierfunctie had geen effect op de farmacokinetiek van emicizumab. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Hemlibra bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (slechts 2 patiënten met een  $CL_{Cr}$  van 30-59 ml/min) en er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Het effect van matig en ernstig verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van emicizumab kan niet worden vastgesteld.

Emicizumab is een monoklonaal antilichaam en wordt meer door katabolisme dan door renale uitscheiding geklaard. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt niet verwacht dat de dosis moet worden aangepast.

### Verminderde leverfunctie

Er zijn geen gerichte onderzoeken naar het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van emicizumab verricht. De meeste patiënten met hemofilie A in de farmacokinetische populatieanalyse hadden een normale leverfunctie (bilirubine en ASAT  $\leq$  ULN,  $N = 300$ ) of een licht verminderde leverfunctie (bilirubine  $\leq$  ULN en ASAT  $>$  ULN of bilirubine  $< 1,0$  tot  $1,5 \times$  ULN en alle ASAT,  $N = 51$ ). Slechts 6 patiënten hadden een matig verminderde leverfunctie ( $1,5 \times$  ULN  $<$  bilirubine  $\leq 3 \times$  ULN en alle ASAT). Een licht verminderde leverfunctie had geen invloed op de farmacokinetiek van emicizumab (zie rubriek 4.2). De veiligheid en werkzaamheid van emicizumab zijn niet specifiek bij patiënten met een verminderde leverfunctie onderzocht. Patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie mochten aan de klinische onderzoeken meedoen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Hemlibra bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Emicizumab is een monoklonaal antilichaam en wordt meer door katabolisme dan door hepatisch metabolisme geklaard. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt niet verwacht dat de dosis moet worden aangepast.

### Andere speciale populaties

Modellen laten zien dat minder frequente toediening bij patiënten met hypoalbuminemie en een laag lichaamsgewicht in verhouding tot hun leeftijd resulteert in lagere blootstelling aan emicizumab; simulaties geven aan dat deze patiënten nog steeds het voordeel hebben van klinisch relevante beheersing van bloedingen. In de klinische onderzoeken werden geen patiënten met deze karakteristieken geïncludeerd.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit (acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering), waaronder farmacologische veiligheidseindpunten en eindpunten voor reproductietoxiciteit.

#### Vruchtbaarheid

Emicizumab veroorzaakte tot aan de hoogste onderzochte dosis van 30 mg/kg/week (equivalent aan 11 maal de blootstelling bij mensen in de hoogste dosis van 3 mg/kg/week, op basis van AUC) geen veranderingen in de voortplantingsorganen van mannelijke of vrouwelijke cynomolgusapen.

#### Teratogeniciteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke bijwerkingen van emicizumab op de embryofetale ontwikkeling.

#### Injectieplaatsreacties

Bij dieren zijn na subcutane injectie bloeding, perivasculaire mononucleaire celfiltratie, degeneratie/necrose van subcutis en zwelling van het endotheel in de subcutis waargenomen die omkeerbaar waren.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine  
L-histidine  
L-asparaginezuur  
Poloxameer 188  
Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid waargenomen tussen Hemlibra en injectiespuiten van polypropyleen of polycarbonaat en roestvrijstalen naalden.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden zijn verricht, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende injectieflacon

##### *Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie*

2 jaar.

##### *Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie*

2 jaar.

Eenmaal uit de koelkast mogen ongeopende injectieflacons 7 dagen lang bij kamertemperatuur (lager dan 30°C) worden bewaard.

Na bewaring bij kamertemperatuur mogen ongeopende injectieflacons in de koelkast worden teruggezet. Indien buiten de koelkast bewaard en dan in de koelkast teruggeplaatst, mag de totale gecombineerde tijd van bewaring buiten de koelkast niet langer zijn dan 7 dagen. De injectieflacons mogen nooit worden blootgesteld aan temperaturen boven de 30°C. Injectieflacons die langer dan 7 dagen bij kamertemperatuur zijn bewaard of aan temperaturen boven de 30°C zijn blootgesteld, moeten worden afgevoerd.

#### Aangeprikte injectieflacon en gevulde injectiespuit

Vanuit een microbiologisch standpunt moet het vanuit de injectieflacon naar de injectiespuit overgebrachte geneesmiddel direct worden gebruikt. Als het niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie

Injectieflacon van 3 ml van helder type 1-glas met butylrubberen stop, gelamineerd met een fluorohars film afgesloten met een aluminium krimpdop met afneembaar grijs plastic kapje. Elke injectieflacon bevat 12 mg emicizumab in 0,4 ml oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat één injectieflacon.

Injectieflacon van 3 ml van helder type 1-glas met butylrubberen stop, gelamineerd met een fluorohars film afgesloten met een aluminium krimpdop met afneembaar hemelsblauw plastic kapje. Elke injectieflacon bevat 30 mg emicizumab in 1 ml oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat één injectieflacon.

#### Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie

Injectieflacon van 3 ml van helder type 1-glas met butylrubberen stop, gelamineerd met een fluorohars film afgesloten met een aluminium krimpdop met afneembaar paars plastic kapje. Elke injectieflacon bevat 60 mg emicizumab in 0,4 ml oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat één injectieflacon.

Injectieflacon van 3 ml van helder type 1-glas met butylrubberen stop, gelamineerd met een fluorohars film afgesloten met een aluminium krimpdop met afneembaar turquoise plastic kapje. Elke injectieflacon bevat 105 mg emicizumab in 0,7 ml oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat één injectieflacon.

Injectieflacon van 3 ml van helder type 1-glas met butylrubberen stop, gelamineerd met een fluorohars film afgesloten met een aluminium krimpdop met afneembaar bruin plastic kapje. Elke injectieflacon bevat 150 mg emicizumab in 1 ml oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat één injectieflacon.

Injectieflacon van 3 ml van helder type 1-glas met butylrubberen stop, gelamineerd met een fluorohars film afgesloten met een aluminium krimpdop met afneembaar geel plastic kapje. Elke injectieflacon bevat 300 mg emicizumab in 2 ml oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat één injectieflacon.



Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Hemlibra-oplossing is een steriele, conserveermiddelvrije en gebruiksklare oplossing voor subcutane injectie die niet verdund hoeft te worden.

Hemlibra moet vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. Hemlibra is een kleurloze tot lichtgele oplossing. De oplossing moet worden afgevoerd als er deeltjes zichtbaar zijn of het product verkleurd is.

Niet schudden.

Injectieflacons met Hemlibra-oplossing voor injectie zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Een injectiespuit, een opzuignaald met filter of een injectieflaconadapter met filter en een injectienaald zijn nodig om de Hemlibra-oplossing uit de injectieflacon op te trekken en subcutaan te injecteren.

### **Zie de aanbevelingen hieronder:**

Voor een injectie tot 1 ml Hemlibra-oplossing moet een injectiespuit van 1 ml worden gebruikt. Voor een injectie van meer dan 1 ml tot 2 ml moet een injectiespuit van 2 tot 3 ml worden gebruikt.

Zie de “Instructies voor gebruik” van Hemlibra voor het combineren van injectieflacons in een injectiespuit. Verschillende injectieflaconconcentraties van Hemlibra (30 mg/ml en 150 mg/ml) mogen niet worden gecombineerd in één injectiespuit om de voorgeschreven dosis toe te dienen.

#### Injectiespuit 1 ml

Criteria: Transparante injectiespuit van polypropyleen of polycarbonaat met Luer-lock-punt, graduatie 0,01 ml.

#### Injectiespuit 2 tot 3 ml

Criteria: Transparante injectiespuit van polypropyleen of polycarbonaat met Luer-lock-punt, graduatie 0,1 ml.

#### Opzuignaald met filter

Criteria voor opzuignaald met filter: Roestvrijstaal met Luer-lock-verbindingstuk, gauge 18 G, lengte 35 mm, met een 5 micrometer filter en bij voorkeur met een semistompe punt.

#### Injectieflaconadapter met filter

Criteria voor injectieflaconadapter met filter: polypropyleen met Luer-lock verbindingstuk met geïntegreerd 5 micrometer filter, passend op een injectieflaconhals met een buitendiameter van 15 mm.

#### Injectienaald

Criteria: Roestvrijstaal met Luer-lock-verbindingstuk, gauge 26 G (acceptabele maten: 25-27 G), lengte bij voorkeur 9 mm of maximaal 13 mm, bij voorkeur met naaldbeschermer.

Zie rubriek 4.2 en de bijsluiter (rubriek 7 Instructies voor gebruik) voor meer informatie over de toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hemlibra 30mg/ml oplossing voor injectie

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

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

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2018

Datum van laatste verlenging: 15 september 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het op de markt komen van Hemlibra moet de vergunninghouder in elke lidstaat met de nationale bevoegde instantie de inhoud en opzet van het voorlichtingsprogramma overeenkomen, waaronder het communicatie- en distributieplan en andere aspecten van het programma.

Het doel van het voorlichtingsprogramma is het vergroten van de communicatie, en medische voorlichting en patiëntenvoorlichting geven over de belangrijke geïdentificeerde risico's op een trombo-embolisch voorval en trombotische microangiopathie (TMA) geassocieerd met gelijktijdig gebruik van emicizumab en geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC), en het belangrijke potentiële risico op levensbedreigende bloedingen als gevolg van misinterpretatie van de standaard stollingstests (niet betrouwbaar bij patiënten behandeld met emicizumab) en het verstrekken van informatie hoe hier mee om te gaan.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat, in elke lidstaat waar Hemlibra op de markt is, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, patiënten/verzorgers die naar verwachting Hemlibra zullen voorschrijven, verstrekken of gebruiken, en laboratoriumpersoneel, toegang hebben tot/voorzien worden van het volgende voorlichtingspakket:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Voorlichtingsmateriaal voor de patiënt/verzorger
- Voorlichtingsmateriaal voor laboratoriumpersoneel
- Patiëntenkaart

Het **voorlichtingsmateriaal voor artsen** zal bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- De **informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Korte introductie van emicizumab (chemische klasse, werkingsmechanisme, farmacodynamische eigenschappen en indicatie)
- Relevante informatie (bv. ernst, frequentie, tijd tot aanvang, reversibiliteit indien van toepassing) over de volgende veiligheidsaspecten geassocieerd met het gebruik van Hemlibra:
  - trombo-embolische voorvallen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van emicizumab en aPCC,
  - TMA geassocieerd met gelijktijdig gebruik van emicizumab en aPCC
  - levensbedreigende bloedingen als gevolg van misinterpretatie van de standaard stollingstests (niet betrouwbaar bij patiënten behandeld met emicizumab)
- Leidraad voor het gelijktijdige gebruik van *bypassing agents* en emicizumab, waaronder de volgende informatie:
  - Behandeling met profylactische *bypassing agents* moet de dag voor aanvang van de behandeling met emicizumab worden stopgezet;
  - Artsen moeten met alle patiënten en/of verzorgers de exacte dosis en het schema van de te gebruiken *bypassing agents* bespreken als deze tijdens profylaxe met emicizumab moeten worden toegediend;

- Emicizumab verhoogt het stollingspotentieel van de patiënt en de dosis en duur van de behandeling met *bypassing agents* kan aanpassingen nodig hebben afhankelijk van de plaats en mate van de bloeding en de klinische conditie van de patiënt;
- Voor alle stollingsmiddelen (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc.) moet overwogen worden om bloedingen te verifiëren voordat er een herhaalde dosis gegeven wordt;
- Het gebruik van een aPCC moet vermeden worden tenzij er geen alternatieve behandeling beschikbaar is en een aPCC-dosis de enige optie is;
- De behandelend arts moet zorgvuldig het risico op TMA en trombo-embolie afwegen tegen het risico op bloeding als een behandeling met een aPCC overwogen wordt.
- Informatie over de invloed van emicizumab op bepaalde stollingstests in het laboratorium, waardoor de betrouwbaarheid hiervan beïnvloed wordt bij gebruik van emicizumab en waarschuwingen dat deze tests niet gebruikt moeten worden om emicizumabactiviteit te monitoren, de noodzaak om de dosis voor factorvervanging te bepalen of FVIII-remmers te meten;
- Informatie over assays en methoden die niet beïnvloed worden door emicizumab die gebruikt kunnen worden om stollingsparameters te bepalen gedurende de behandeling, met specifieke overwegingen voor chromogene FVIII-activiteitstests;
- Opsomming van tests die niet beïnvloed worden door emicizumab;
- Herinnering dat alle patiënten die behandeld worden met emicizumab een patiëntenkaart moeten ontvangen en herinnerd moeten worden deze kaart altijd bij zich te dragen en te tonen aan elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg door wie zij behandeld kunnen worden, en aan het laboratoriumpersoneel dat hun stollingstests uit zal voeren;
- Herinnering om elke bijwerking geassocieerd met het gebruik van emicizumab te melden.

Het **voorlichtingsmateriaal voor de patiënt/verzorger** zal bevatten:

- De bijsluiter
- Informatiebrochure voor de patiënt/verzorger
- De **informatiebrochure voor de patiënt/verzorger** zal de volgende belangrijke elementen bevatten:
  - Wat is emicizumab, hoe is emicizumab getest en hoe moet emicizumab gebruikt worden;
  - Waarschuwing over het risico geassocieerd met gelijktijdig gebruik van *bypassing agents* en Hemlibra en het advies om met hun arts te bespreken indien zij behandeld worden met aPCC als Hemlibra aan hen wordt voorgeschreven of als ze behandeld worden met Hemlibra;
  - Beschrijving van de klachten van de volgende veiligheidsaspecten en een herinnering van het belang om onmiddellijk met Hemlibra en aPCC te stoppen en hun arts te waarschuwen als de volgende klachten optreden:
    - Vernietiging van rode bloedcellen (TMA)
    - Bloedstolsels (trombo-embolie)
  - Informatie dat zij een patiëntenkaart moeten ontvangen en een herinnering om deze altijd bij zich te dragen en te tonen aan elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg door wie zij behandeld kunnen worden;
  - Informatie over de invloed van emicizumab op bepaalde stollingstests in het laboratorium, waardoor de betrouwbaarheid beïnvloed wordt en over het belang van het tonen van de patiëntenkaart aan elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg door wie zij behandeld kunnen worden en aan het laboratoriumpersoneel dat hun stollingstests uit zal voeren;
  - Herinnering om elke bijwerking geassocieerd met het gebruik van emicizumab te melden aan hun behandeld arts.

Het **voorlichtingsmateriaal voor laboratoriumpersoneel** zal bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken

- Informatiebrochure voor laboratoriumpersoneel
- De **informatiebrochure voor laboratoriumpersoneel** zal de volgende belangrijke elementen bevatten:
  - Chemische klasse, werkingsmechanisme, farmacodynamische eigenschappen en indicatie van emicizumab;
  - Informatie over de invloed van emicizumab op bepaalde stollingstests in het laboratorium, waardoor de betrouwbaarheid hiervan wordt beïnvloed en de onderliggende hemostatische status van de patiënt niet accuraat kan worden weergegeven tijdens emicizumab-profylaxe. Waarschuwingen dat deze tests niet gebruikt mogen worden om emicizumab-activiteit te monitoren, de noodzaak om de dosis voor factorvervanging te bepalen of FVIII-remmers te meten;
  - Informatie over assays en methoden die niet beïnvloed worden door emicizumab die gebruikt kunnen worden om stollingsparameters te bepalen gedurende de behandeling, met specifieke overwegingen voor chromogene FVIII-activiteitstests;
  - Opsomming van tests die niet beïnvloed worden door emicizumab;
  - Aanbeveling dat het laboratoriumpersoneel contact opneemt met de behandelend arts van de patiënt om afwijkende laboratoriumwaarden te bespreken.

De **patiëntenkaart** zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Instructies aan de patiënt om altijd de kaart bij zich te dragen, waaronder noodsituaties, en om de kaart te overhandigen aan artsen, ziekenhuizen, verzorgers, laboratoriumpersoneel of apothekers om hen te informeren over emicizumabbehandeling en –risico’s;
- Informatie over ernstige, levensbedreigende trombo-embolische voorvallen of TMA die werden waargenomen met gelijktijdig gebruik van emicizumab en aPCC bij patiënten op emicizumab-profylaxe;
- Leidraad over het gelijktijdig gebruik van bypassing agents met emicizumab en dosisaanbevelingen voor patiënten die in de perioperatieve setting behandeling met bypassing agents nodig hebben;
- Waarschuwing over de invloed van emicizumab op bepaalde stollingstests in het laboratorium, waardoor de betrouwbaarheid beïnvloed wordt en informatie dat bepalingen van een enkelvoudige factor met behulp van chromogeen- of immuungebaseerde methoden niet worden beïnvloed door emicizumab en gebruikt kunnen worden om tijdens de behandeling de stollingsparameters te bepalen, met specifieke overwegingen voor chromogene FVIII-activiteitstests;
- Contactgegevens van de voorschrijver van emicizumab.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 0,4 ml bevat 12 mg emicizumab in een concentratie van 30 mg/ml.

**3 LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: L-arginine, L-histidine, L-asparaginezuur, poloxameer 188, water voor injecties.

Alleen voor België:

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon  
12 mg/0,4 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter  
Niet schudden

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1271/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

hemlibra 12 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab  
Voor subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Niet schudden

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

12 mg/0,4 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 1 ml bevat 30 mg emicizumab in een concentratie van 30 mg/ml.

**3 LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: L-arginine, L-histidine, L-asparaginezuur, poloxameer 188, water voor injecties.

Alleen voor België:

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon  
30 mg/1 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter  
Niet schudden

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1271/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

hemlibra 30 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab  
Voor subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Niet schudden

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 mg/1 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 0,4 ml bevat 60 mg emicizumab in een concentratie van 150 mg/ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: L-arginine, L-histidine, L-asparaginezuur, poloxameer 188, water voor injecties.

Alleen voor België:

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon  
60 mg/0,4 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter  
Niet schudden

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast  
Niet in de vriezer bewaren  
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1271/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

hemlibra 60 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab  
Voor subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Niet schudden

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

60 mg/0,4 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 0,7 ml bevat 105 mg emicizumab in een concentratie van 150 mg/ml.

**3 LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: L-arginine, L-histidine, L-asparaginezuur, poloxameer 188, water voor injecties.

Alleen voor België:

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon  
105 mg/0,7 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter  
Niet schudden

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1271/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

hemlibra 105 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab  
Voor subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Niet schudden

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

105 mg/0,7 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 1 ml bevat 150 mg emicizumab in een concentratie van 150 mg/ml.

**3 LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: L-arginine, L-histidine, L-asparaginezuur, poloxameer 188, water voor injecties.

Alleen voor België:

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon  
150 mg/1 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter  
Niet schudden

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1271/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

hemlibra 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab  
Voor subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Niet schudden

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

150 mg/1 ml

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 300 mg emicizumab in een concentratie van 150 mg/ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: L-arginine, L-histidine, L-asparaginezuur, poloxameer 188, water voor injecties.

Alleen voor België:

Excipients: L-Arginine, L-Histidine, L-Aspartic acid, Poloxamer 188, water for injections.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon  
300 mg/2 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter  
Niet schudden

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1271/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

hemlibra 300 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie  
emicizumab  
Voor subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Niet schudden

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

300 mg/2 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Hemlibra 30 mg/ml oplossing voor injectie** emicizumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter krijgt u van uw arts een patiëntenkaart met belangrijke veiligheidsinformatie die u moet weten. Draag deze patiëntenkaart bij u.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Hemlibra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik

#### **1. Wat is Hemlibra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Hemlibra?**

Hemlibra bevat de werkzame stof emicizumab. Deze stof behoort tot een groep geneesmiddelen die “monoklonale antilichamen” worden genoemd. Monoklonale antilichamen zijn een soort eiwitten die een doelwit in het lichaam herkennen en hieraan binden.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Hemlibra is een geneesmiddel dat gebruikt kan worden voor de behandeling van patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII) van alle leeftijdsgroepen:

- die factor VIII-remmers hebben ontwikkeld
- die geen factor VIII-remmers hebben ontwikkeld met:
  - ernstige ziekte (de hoeveelheid factor VIII in het bloed is minder dan 1%)
  - matig-ernstige (*moderate*) ziekte (de hoeveelheid factor VIII in het bloed is 1% tot 5%) met een ernstig fenotype voor bloedingen.

Hemofilie A is een erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een tekort aan factor VIII, een essentiële stof die nodig is om bloed te laten stollen en het bloeden te laten stoppen.

Dit geneesmiddel voorkomt of vermindert bloedingen bij mensen met deze aandoening.

Sommige patiënten met hemofilie A kunnen factor VIII-remmers ontwikkelen (antistoffen tegen factor VIII) die ervoor zorgen dat de vervangende factor VIII niet werkt.

## Hoe werkt dit middel?

Hemlibra neemt de functie over van de ontbrekende factor VIII, die nodig is voor effectieve bloedstolling. Hemlibra heeft een andere structuur dan factor VIII, en daarom hebben de factor VIII-remmers geen effect op Hemlibra.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Hemlibra gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

**Voordat u Hemlibra gaat gebruiken, is het erg belangrijk dat u met uw arts overlegt over het gebruik van “bypassing agents” (middelen die helpen bij de bloedstolling maar op een andere manier werken dan factor VIII) omdat de behandeling met *bypassing agents* mogelijk aangepast moet worden terwijl u Hemlibra krijgt.** Voorbeelden van *bypassing agents* zijn “geactiveerd protrombinecomplex-concentraat” (aPCC) en “recombinante factor VIIa” (rFVIIa). Er kunnen ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerkingen optreden wanneer patiënten aPCC gebruiken en ook worden behandeld met Hemlibra: **Mogelijke ernstige bijwerkingen bij gebruik van aPCC terwijl Hemlibra wordt gebruikt zijn:**

- **Vernietiging van rode bloedcellen (trombotische microangiopathie)**
  - Dit is een ernstige en mogelijk levensbedreigende aandoening.
  - Bij mensen met deze aandoening kan de binnenwand van de bloedvaten beschadigd zijn en kunnen zich bloedstolsels vormen in de kleine bloedvaten. In sommige gevallen kan dit de nieren en/of andere organen beschadigen.
  - Wees voorzichtig wanneer u een verhoogd risico heeft op deze aandoening (wanneer u deze aandoening eerder heeft gehad, of wanneer een familielid deze aandoening heeft gehad), of wanneer u geneesmiddelen gebruikt die het risico op het ontwikkelen van deze aandoening verhogen, zoals ciclosporine, kinine of tacrolimus.
  - Het is belangrijk om de klachten van trombotische microangiopathie te herkennen, mocht u deze aandoening krijgen (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen” voor een lijst van klachten).

**Stop met het gebruik van Hemlibra en aPCC en neem onmiddellijk contact op met een arts** als u of uw verzorger klachten van trombotische microangiopathie opmerkt.

- **Bloedstolsels (trombo-embolie)**
  - In zeldzame gevallen kan zich een bloedstolsel vormen in de bloedvaten en deze blokkeren, wat levensbedreigend kan zijn.
  - Het is belangrijk om de klachten van zulke interne bloedstolsels te herkennen, mochten deze zich vormen (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen” voor een lijst van klachten).

**Stop met het gebruik van Hemlibra en aPCC en neem onmiddellijk contact op met een arts** als u of uw verzorger klachten van bloedstolsels in bloedvaten opmerkt.

## Overige belangrijke informatie over Hemlibra

- **Ontstaan van antilichamen (immunogeniteit)**
  - Merkt u dat bloedingen niet goed onder controle zijn met de dosering van dit geneesmiddel die aan u is voorgeschreven? Dan kan het zijn dat u antilichamen maakt tegen dit geneesmiddel.

**Neem onmiddellijk contact op met een arts** als u of uw verzorger merkt dat u meer bloedingen heeft.

Uw arts kan besluiten om uw behandeling aan te passen als dit geneesmiddel niet meer werkt voor u.

## Kinderen jonger dan 1 jaar

Bij kinderen jonger dan 1 jaar is het bloedstelsel nog steeds in ontwikkeling. Wanneer uw kind jonger dan 1 jaar is zal uw arts Hemlibra alleen voorschrijven als de te verwachten voor- en nadelen bij gebruik van dit middel zorgvuldig zijn overwogen.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hemlibra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Gebruik van een *bypassing agent* tijdens de behandeling met Hemlibra
  - **Overleg met uw arts voordat u Hemlibra gaat gebruiken en volg zorgvuldig de instructies op voor het tijdstip dat u een *bypassing agent* moet gebruiken en het doseringsschema.** Door Hemlibra kan uw bloed beter stollen. Daarom kan de dosis van een *bypassing agent* die u nodig heeft lager zijn dan de dosis die u kreeg voordat u met Hemlibra begon.
  - **Gebruik aPCC alleen** als er geen andere behandelingen mogelijk zijn. Indien aPCC noodzakelijk is, overleg dan met uw arts als u denkt dat u meer dan in totaal 50 eenheden/kg aPCC nodig heeft. Voor meer informatie over het gebruik van aPCC tijdens behandeling met Hemlibra, zie rubriek 2: “Mogelijk ernstige bijwerkingen bij gebruik van aPCC terwijl Hemlibra wordt gebruikt”.
  - Ondanks beperkte ervaring met gelijktijdige toediening van antifibrinolytica met aPCC of rFVIIIa bij patiënten behandeld met Hemlibra, moet u op de hoogte zijn van de mogelijkheid van trombotische voorvallen wanneer u antifibrinolytica in combinatie met aPCC of rFVIIIa intraveneus toegediend krijgt.

## Laboratoriumtests

Vertel uw arts dat u Hemlibra gebruikt voordat er laboratoriumtests worden gedaan om te bepalen hoe goed uw bloed stolt, omdat Hemlibra in het bloed sommige laboratoriumtests kan verstoren waardoor de uitslagen onjuist kunnen zijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- U moet een doeltreffende methode van geboortebeperking (anticonceptie) gebruiken tijdens de behandeling met Hemlibra en tot 6 maanden na uw laatste injectie met Hemlibra.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal het voordeel van gebruik van Hemlibra voor u afwegen tegen het risico voor uw baby.

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel zal waarschijnlijk geen invloed hebben op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te gebruiken.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hemlibra wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik. De oplossing hoeft niet verdund te worden.

Een arts die bevoegd is om patiënten met hemofilie te behandelen zal de behandeling met Hemlibra bij u starten. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Een verslag bijhouden

Schrijf elke keer dat u Hemlibra gebruikt de naam en het partijnummer van het geneesmiddel op.

#### Hoeveel Hemlibra moet u gebruiken?

De dosis van Hemlibra hangt af van uw gewicht en uw arts zal de hoeveelheid (in mg) berekenen en de bijbehorende hoeveelheid Hemlibra-oplossing (in ml) die geïnjecteerd moet worden.

- Oplaaddosering: Week 1 tot 4: De dosis is 3 milligram voor elke kilo die u weegt, eenmaal per week geïnjecteerd.
- Onderhoudsdosering: Week 5 en daarna: De dosis is óf 1,5 milligram voor elke kilo die u weegt, eenmaal per week geïnjecteerd, óf 3 milligram voor elke kilo die u weegt, elke 2 weken geïnjecteerd, óf 6 milligram voor elke kilo die u weegt, elke 4 weken geïnjecteerd.

De beslissing om de onderhoudsdosering van 1,5 milligram eenmaal per week, 3 milligram elke 2 weken of 6 milligram elke 4 weken toe te passen moet genomen worden in overleg met uw arts en, waar van toepassing, met uw verzorger.

Bij het samenstellen van het totale te injecteren volume **mogen niet** de verschillende concentraties Hemlibra (30 mg/ml en 150 mg/ml) in één injectiespuit worden gecombineerd.

De hoeveelheid Hemlibra-oplossing die bij elke injectie wordt toegediend mag niet meer dan 2 ml zijn.

#### Hoe wordt dit middel toegediend?

**Wanneer u Hemlibra bij uzelf toedient of als uw verzorger het injecteert, moeten u of uw verzorger de instructies in rubriek 7, “Instructies voor gebruik” zorgvuldig doorlezen en opvolgen.**

- Hemlibra wordt toegediend via een injectie onder de huid (subcutaan).
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe Hemlibra moet worden geïnjecteerd.
- Als u getraind bent, kunt u zelf of met de hulp van uw verzorger dit geneesmiddel thuis toedienen.
- Om te zorgen dat de naald op de juiste manier onder de huid wordt geplaatst, pakt u met uw vrije hand een huidplooi in het schoongemaakte injectiegebied. Het is belangrijk dat u een huidplooi beetpakt, om ervoor te zorgen dat u het geneesmiddel onder de huid injecteert (in het vetweefsel) en niet in dieper gelegen weefsel (in spieren). Injecteren in een spier kan ongemak veroorzaken.
- Gebruik een “aseptische techniek” om de injectie onder schone en bacterievrije omstandigheden klaar te maken en toe te dienen. Uw arts of verpleegkundige zal meer informatie hierover geven.



## **Waar moet u Hemlibra injecteren?**

- Uw arts zal u laten zien welke plaatsen van het lichaam geschikt zijn om Hemlibra te injecteren.
- De aanbevolen plaatsen voor injectie zijn: de voorkant van de taille (onderbuik), achterkant van de bovenarm, of de voorkant van de dijen. Gebruik alleen de aanbevolen plaatsen voor injectie.
- Gebruik voor elke injectie een ander deel van uw lichaam dan u daarvoor heeft gebruikt.
- Injecteer niet op plekken waar de huid rood, beschadigd, pijnlijk of hard is of op plekken met moedervlekken of littekens.
- Als u Hemlibra gebruikt, moeten alle andere geneesmiddelen die onder de huid worden geïnjecteerd op een ander deel van het lichaam worden toegediend.

## **Gebruik van injectiespuiten en naalden**

- Een injectiespuit, een opzuignaald met een 5 micrometer filter of een injectieflaconadapter met een 5 micrometer filter en een injectienaald worden gebruikt om de Hemlibra-oplossing uit de injectieflacon op te trekken in de injectiespuit en onder de huid te injecteren.
- Injectiespuiten, opzuignaalden met een filter of injectieflaconadapter met een filter en injectienaalden zitten niet in deze verpakking. Zie voor meer informatie rubriek 6 “Wat is nodig om Hemlibra toe te dienen en zit niet in deze verpakking”.
- Zorg ervoor dat u voor elke injectie een nieuwe injectienaald gebruikt en deze afvoert na eenmalig gebruik.
- Voor het injecteren van maximaal 1 ml Hemlibra-oplossing moet een injectiespuit van 1 ml worden gebruikt.
- Voor het injecteren van 1 tot 2 ml Hemlibra-oplossing moet een injectiespuit van 2 tot 3 ml worden gebruikt.

## **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Hemlibra kan bij jongeren tot 18 jaar en kinderen van alle leeftijden worden gebruikt.

- Een kind kan het geneesmiddel zelf injecteren als de zorgverlener en ouder of verzorger van het kind daarmee akkoord zijn. Het wordt niet aanbevolen dat kinderen jonger dan 7 jaar zichzelf injecteren.

## **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Hemlibra gebruikt dan u zou moeten krijgen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Dit is belangrijk omdat u misschien bijwerkingen kunt krijgen, zoals bloedstolsels. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

- Als u uw geplande injectie bent vergeten, injecteer de vergeten dosis dan zo snel mogelijk tot voor de dag van de eerstvolgende geplande dosis. Ga vervolgens verder met injecteren volgens schema. Injecteer geen twee doses op één dag om een vergeten dosis in te halen.
- Als u twijfelt, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van Hemlibra zonder te overleggen met uw arts. Als u met Hemlibra stopt, bent u mogelijk niet meer beschermd tegen bloedingen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Ernstige bijwerkingen als u aPCC gebruikt terwijl u ook Hemlibra krijgt**

**Stop met het gebruik van Hemlibra en aPCC en neem onmiddellijk contact op met een arts** als u of uw verzorger een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- **Vernietiging van de rode bloedcellen (trombotische microangiopathie):**
  - verwardheid, zwakte, zwelling van armen en benen, geel worden van huid en ogen, vage buik- of rugpijn, misselijkheid, overgeven of minder plassen - dit kunnen symptomen zijn van trombotische microangiopathie.
- **Bloedstolsels (trombo-embolie):**
  - zwelling, warmte, pijn of roodheid – dit kunnen symptomen zijn van een bloedstolsel in een ader die vlak onder de huid ligt.
  - hoofdpijn, gevoelloosheid in uw gezicht, pijn of zwelling van de ogen of problemen met het zicht – dit kunnen symptomen zijn van een bloedstolsel in een ader achter uw oog.
  - zwart worden van de huid – dit kan een symptoom zijn van ernstige beschadiging van het huidweefsel.

##### **Andere bijwerkingen tijdens het gebruik van Hemlibra**

**Zeer vaak** (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- een reactie op de plek waar de injectie is gegeven (roodheid, jeuk, pijn)
- hoofdpijn
- gewrichtspijn

**Vaak** (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts
- spierpijn
- diarree
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- huiduitslag

**Soms** (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- vernietiging van rode bloedcellen (trombotische microangiopathie)
- bloedstolsel in een ader achter uw oog (sinus cavernosus trombose)
- ernstige beschadiging van het huidweefsel (huidnecrose)
- bloedstolsel in een ader vlak onder de huid (oppervlakkige tromboflebitis)
- zwelling van gezicht, tong en/of keel en/of problemen bij het slikken. Of netelroos samen met ademhalingsproblemen, wat een allergische reactie kan zijn die angio-oedeem wordt genoemd
- de behandeling werkt niet meer of minder goed

##### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende injectieflacons die uit de koelkast zijn gehaald, kunnen tot 7 dagen bij kamertemperatuur (onder de 30°C) worden bewaard. Na het bewaren bij kamertemperatuur mogen ongeopende injectieflacons in de koelkast worden teruggezet. De totale bewaartijd van het geneesmiddel bij kamertemperatuur mag niet langer zijn dan 7 dagen.

Voer injectieflacons af die langer dan 7 dagen bij kamertemperatuur zijn bewaard of die aan temperaturen boven de 30°C zijn blootgesteld.

Als Hemlibra vanuit de injectieflacon in de injectiespuit is overgebracht, moet het middel direct worden gebruikt. Leg de injectiespuit met oplossing niet in de koelkast.

Controleer het geneesmiddel voor gebruik op de aanwezigheid van deeltjes of verkleuring. De oplossing moet kleurloos tot lichtgeel zijn. Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat het troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.

Voer de ongebruikte oplossing op passende wijze af. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is emicizumab.  
Elke 1 ml injectieflacon Hemlibra bevat 12 mg (0,4 ml in een concentratie van 30 mg/ml) of 30 mg emicizumab (1 ml in een concentratie van 30 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn L-arginine, L-histidine, L-asparaginezuur, poloxameer 188 en water voor injecties.

### **Hoe ziet Hemlibra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Hemlibra is een oplossing voor injectie. Het is een kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Elke verpakking Hemlibra bevat 1 glazen injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Wat is nodig om Hemlibra toe te dienen en zit niet in deze verpakking?**

Een injectiespuit, een opzuignaald met een filter of een injectieflaconadapter met een filter en een injectienaald zijn nodig om de Hemlibra-oplossing uit de injectieflacon in de injectiespuit op te trekken en onder de huid te injecteren (zie rubriek 7, “Instructies voor gebruik”).

## Injectiespuiten

- **Injectiespuit 1 ml:** doorzichtige injectiespuit van polypropyleen of polycarbonaat met Luer-lock-punt, maatverdeling 0,01 ml **of**
- **Injectiespuit 2 tot 3 ml:** doorzichtige injectiespuit van polypropyleen of polycarbonaat met Luer-lock-punt, maatverdeling 0,1 ml.

Let op: injectiespuiten met een *low dead space* (LDS) zuiger moeten gebruikt worden wanneer de injectieflaconadapter met filter gebruikt wordt.

## Opzuighulpmiddelen en naalden

- **Opzuignaald met filter:** Roestvrijstaal met Luer-lock-verbindingstuk, dikte 18 G, lengte 35 mm, met een 5 micrometer filter en bij voorkeur met een semistompe punt, **of**
- **Injectieflaconadapter met filter:** polypropyleen met Luer-lock-verbindingstuk met een geïntegreerd 5 micrometer filter, passend op een injectieflaconhals met een buitendiameter van 15 mm **en**
- **Injectienaald:** Roestvrijstaal met Luer-lock-verbindingstuk, dikte 26 G (acceptabele maten: 25-27 G), lengte bij voorkeur 9 mm of maximaal 13 mm, bij voorkeur met naaldbeschermer.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

## Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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

### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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 Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. Instructies voor gebruik

### Opzuignaald met filter

Optie

(voor overbrengen van geneesmiddel vanuit injectieflacon naar de injectiespuit)



Instructies voor gebruik  
Hemlibra  
Injectie  
Injectieflacon(s) met één dosis

U moet deze instructies voor gebruik lezen, begrijpen en opvolgen voordat u Hemlibra injecteert. Voordat u Hemlibra voor de eerste keer gebruikt, moet uw zorgverlener u laten zien hoe u het middel op de juiste manier klaarmaakt, afmeet en injecteert. Als u vragen heeft, stel deze dan aan uw zorgverlener.

#### Belangrijke informatie:

**Gebruik deze aanwijzingen niet als u een injectieflaconadapter gebruikt om Hemlibra uit de injectieflacon op te zuigen.  
Deze instructies zijn alleen voor gebruik met de opzuignaald**

- Injecteer uzelf of iemand anders **niet** tot uw zorgverlener u heeft laten zien hoe u dat moet doen.
- Controleer of de naam Hemlibra op de doos en het etiket van de injectieflacon staat.
- Lees voor het openen van de injectieflacon het etiket van de injectieflacon, om te controleren of u de juiste sterkte(s) heeft voor het toedienen van de dosis die aan u is voorgeschreven. Afhankelijk van uw dosis heeft u misschien meer dan één injectieflacon nodig om uzelf de juiste dosis toe te dienen.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos en het etiket van de injectieflacon. Gebruik de injectieflacon **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- **Gebruik de injectieflacon maar één keer.** Als u uw dosis heeft geïnjecteerd, gooit u eventueel overgebleven Hemlibra in de injectieflacon weg. Bewaar ongebruikt geneesmiddel in de injectieflacon niet voor later.
- **Gebruik alleen de injectiespuiten, opzuignaalden en injectienaalden die uw zorgverlener voorschrijft.**
- **Gebruik de injectiespuiten, opzuignaalden en injectienaalden maar één keer.** Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, injectieflacon(s), injectiespuiten en naalden weg.
- Als uw voorgeschreven dosis meer dan 2 ml is, moet u meer dan één onderhuidse injectie van Hemlibra krijgen; neem contact op met uw zorgverlener voor de instructies voor de injectie.

- U mag Hemlibra alleen onder de huid injecteren.

#### **Bewaren van injectieflacons met Hemlibra:**

- Bewaar de injectieflacon in de koelkast (2 °C tot 8 °C). **Niet** invriezen.
- Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking om het geneesmiddel tegen licht te beschermen.
- Een ongeopende injectieflacon die uit de koelkast is gehaald kan tot 7 dagen bij kamertemperatuur (onder 30 °C) worden bewaard. Nadat injectieflacons bij kamertemperatuur zijn bewaard mogen ongeopende injectieflacons in de koelkast worden teruggezet. De totale tijd buiten de koelkast en bij kamertemperatuur mag niet langer zijn dan 7 dagen.
- Gooi injectieflacons weg die langer dan 7 dagen bij kamertemperatuur zijn bewaard of bij temperaturen boven de 30 °C zijn geweest.
- Houd de injectieflacons buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Haal de injectieflacon 15 minuten vóór gebruik uit de koelkast en laat deze op kamertemperatuur komen (onder 30 °C) voordat u een injectie klaarmaakt.
- Schud de injectieflacon **niet**.

#### **Bewaren van naalden en injectiespuiten**

- Houd de opzuignaald, injectienaald en injectiespuit droog.
- Houd de opzuignaald, injectienaald en injectiespuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

#### **Controleren van het geneesmiddel en uw materialen:**

- Leg alle genoemde materialen bij elkaar om de injectie klaar te maken en toe te dienen.
- **Controleer** de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos, op het injectieflaconetiket en op de hieronder genoemde materialen. **Gebruik de injectieflacon niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Gebruik de injectieflacon **niet** als:
  - het geneesmiddel troebel, nevelig of verkleurd is.
  - het geneesmiddel deeltjes bevat.
  - de dop op de stop ontbreekt.
- Controleer de materialen op beschadigingen. **Gebruik ze niet** als ze beschadigd lijken of zijn gevallen.
- Leg de materialen op een schone, goed verlichte ondergrond.

In de doos aanwezig:

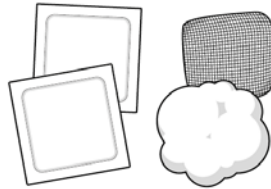


- **Injectieflacon met het geneesmiddel**



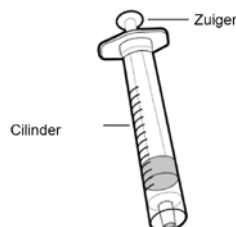
- **Hemlibra Instructies voor gebruik**

Niet in de doos aanwezig:



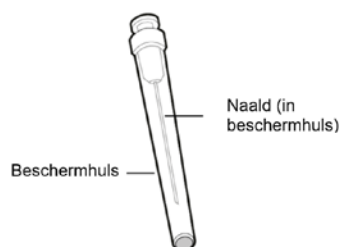
- **Alcoholdoekjes**  
**Let op:** als u meer dan 1 injectieflacon nodig heeft om uw voorgeschreven dosis te injecteren, moet u voor elke injectieflacon een nieuw alcoholdoekje gebruiken.

- **Gaasje**
- **Wattenbolletje**



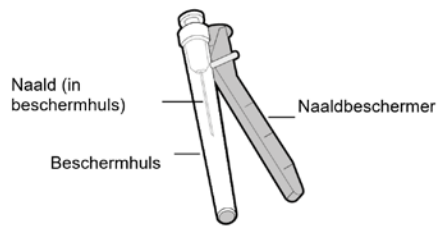
- **Injectiespuit**  
Voor een injectie tot 1 ml gebruikt u een **injectiespuit** van 1 ml.  
Voor een injectie van 1 ml tot 2 ml gebruikt u een **injectiespuit van 2 ml of 3 ml**.

**Let op:** gebruik **niet** een injectiespuit van 2 ml of 3 ml voor doses tot 1 ml.



- **18G opzuignaald met 5 micrometer filter**  
**Let op:** als u meer dan 1 injectieflacon nodig heeft om uw voorgeschreven dosis te injecteren, moet u voor elke injectieflacon een nieuwe opzuignaald gebruiken. Gebruik de opzuignaald **niet** om het geneesmiddel te injecteren.





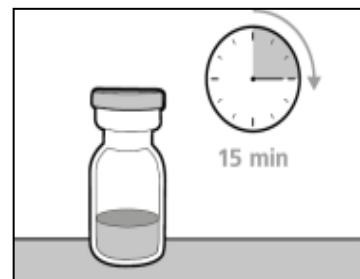
- **Injectienaald met naaldbeschermer** (wordt gebruikt om geneesmiddel te injecteren)  
Gebruik de injectienaald **niet** om het geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen.



- **Naaldencontainer**

#### Voorbereiding:

- Laat de injectieflacon(s) vóór gebruik 15 minuten op kamertemperatuur komen. Doe dat op een schone platte ondergrond, niet in direct zonlicht.
- Probeer de injectieflacon niet op een andere manier op te warmen.
- **Was uw handen** goed met water en zeep.



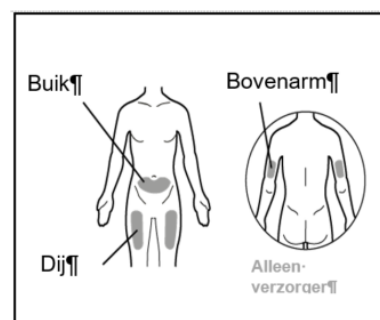
**Figuur A**

#### Een injectieplaats kiezen en klaarmaken:

- Reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Laat de huid ongeveer 10 seconden drogen.
- Vóór de injectie het gereinigde deel niet aanraken, bewaaiëren of erop blazen.

#### U kunt injecteren in uw:

- Dij (voorkant en midden).
- Buik, behalve de 5 cm rond uw navel.
- Achterkant van de bovenarm (alleen als een verzorger de injectie geeft).



**Figuur B**

- Gebruik bij iedere injectie die u toedient een andere injectieplaats die ten minste 2,5 centimeter verwijderd is van het gebied dat voor elke vorige injectie is gebruikt.
- Injecteer **niet** in gebieden waar irritatie kan optreden door een riem of tailleband.
- Injecteer **niet** in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is.

#### **De injectiespuit klaarmaken voor injectie:**

- Als de injectiespuit met geneesmiddel is gevuld, moet de injectie direct worden toegediend.
- Als de beschermhuls eenmaal van de injectienaald is verwijderd, moet het geneesmiddel in de spuit binnen 5 minuten onderhuids worden geïnjecteerd.
- Raak de onbedekte naalden **niet** aan en leg ze ook niet neer als de beschermhuls verwijderd is.
- Gebruik de injectienaald **niet** als de naald ergens mee in aanraking is gekomen.

#### **Belangrijke informatie na de injectie:**

- **Als u bloeddruppels op de injectieplaats ziet, kunt u ten minste 10 seconden een steriel watje of gaasje tegen de injectieplaats houden tot het bloeden is gestopt.**
- Als u een blauwe plek (kleine onderhuidse bloeding) heeft, kan er ook een ijspakking zachtjes tegen de huid worden gedrukt. Als het bloeden niet stopt neem dan contact op met uw zorgverlener.
- Wrijf na injectie **niet** over de injectieplaats.

## **Geneesmiddel en materialen weggooien:**

**Belangrijk: houd de naaldencontainer altijd buiten het bereik van kinderen.**

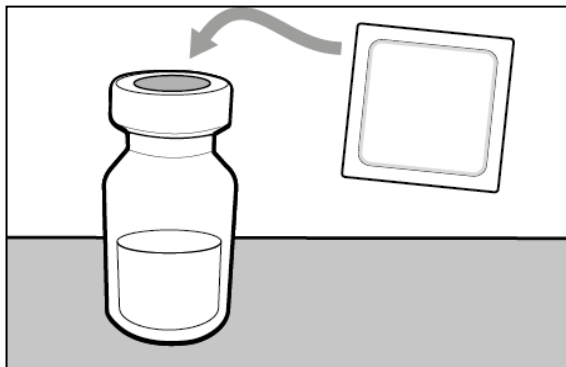
- **Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, injectieflacon(s), naalden en injectiespuiten weg in een naaldencontainer of in een niet-doorprikbare container.**
- Plaats uw gebruikte naalden en injectiespuiten direct na gebruik in een naaldencontainer. Gooi losse injectieflacondoppen, injectieflacons, naalden en injectiespuiten **niet** in de prullenbak.
- Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een afvalbak gebruiken die:
  - van stevig plastic gemaakt is;
  - dicht kan worden gemaakt met een goed sluitende, niet door te prikken deksel, zodat scherpe voorwerpen er niet uit kunnen komen;
  - tijdens gebruik stabiel rechtop staat;
  - niet lekt;
  - een duidelijk etiket bevat om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de bak.
- Als uw naaldencontainer bijna vol is, moet u de lokale richtlijnen volgen voor het correct afvoeren ervan.
- Gooi een gebruikte naaldencontainer **niet** in de prullenbak tenzij dat volgens de lokale voorschriften mag. Recycle uw gebruikte naaldencontainer **niet**.

## 1. VOORBEREIDING

### Stap 1. Verwijder de dop van de injectieflacon en reinig de bovenkant

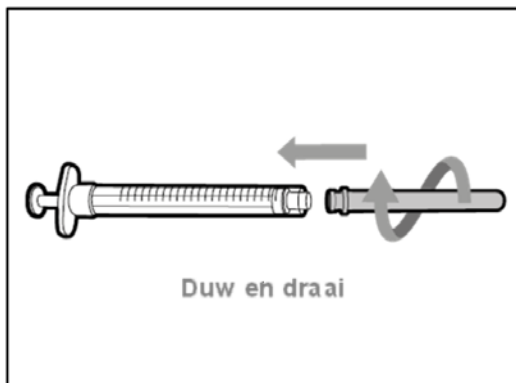


- Haal de dop van de injectieflacon(s) af.
- Gooi de dop(pen) van de injectieflacon(s) in de naaldencontainer weg.

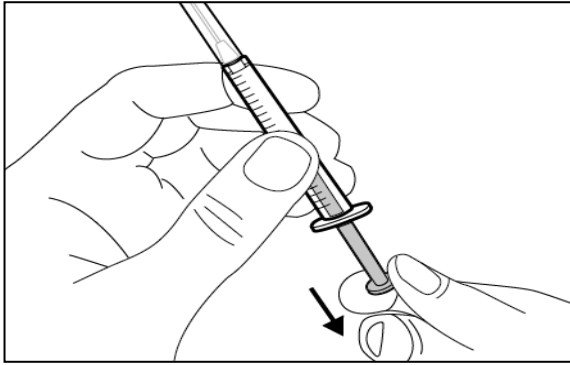


- Reinig de bovenkant van de stop van de injectieflacon(s) met een alcoholdoekje.

### Stap 2. Bevestig de opzuignaald met filter op de injectiespuit

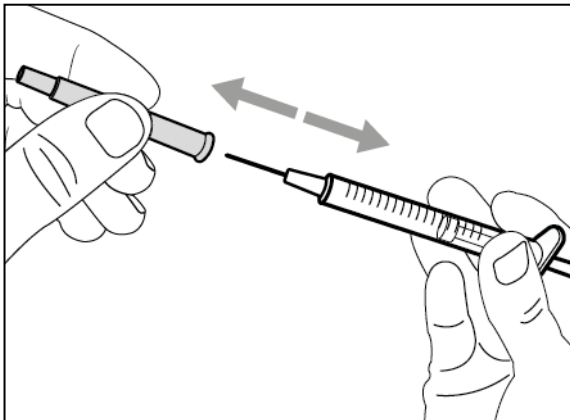


- Duw de opzuignaald met filter op de injectiespuit en draai hem met de klok mee tot deze goed vast zit



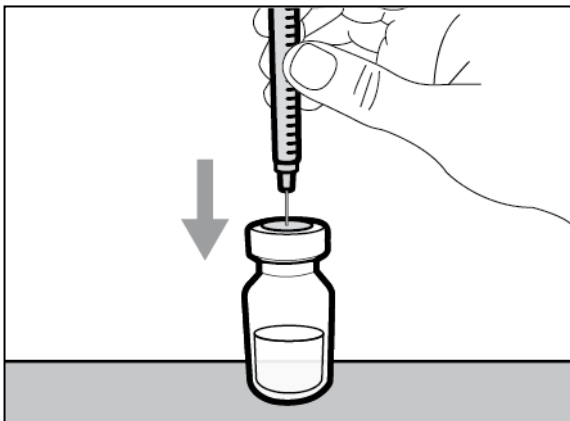
- Trek de zuiger langzaam uit en trek net zoveel lucht in uw injectiespuit als uw voorgeschreven dosis.

### Stap 3. Verwijder de beschermhuls van de opzuignaald

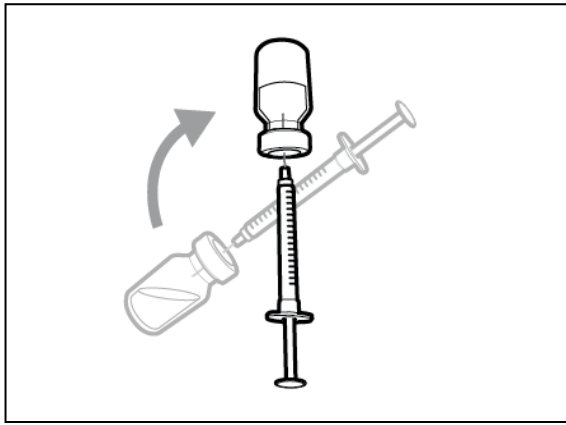


- Houd de injectiespuit bij de cilinder vast met de opzuignaald omhoog.
- Trek voorzichtig de beschermhuls van de opzuignaald af, in een rechte beweging en van uw lichaam af. **Gooi de beschermhuls niet weg. Leg de beschermhuls van de opzuignaald op een schone platte ondergrond.** Als u het geneesmiddel in de spuit heeft opgezogen, moet u de beschermhuls weer op de opzuignaald doen.
- Raak de naaldpunt **niet** aan en leg de naald ook niet neer nadat de beschermhuls is verwijderd.

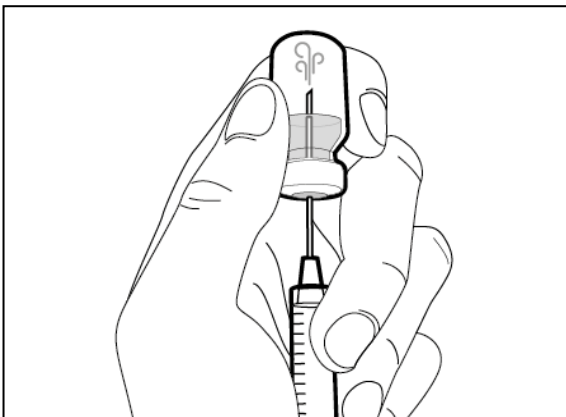
### Stap 4. Injecteer lucht in de injectieflacon



- Houd de injectieflacon op de platte ondergrond en duw de opzuignaald en injectiespuit recht door het **midden** van de injectieflaconstop.

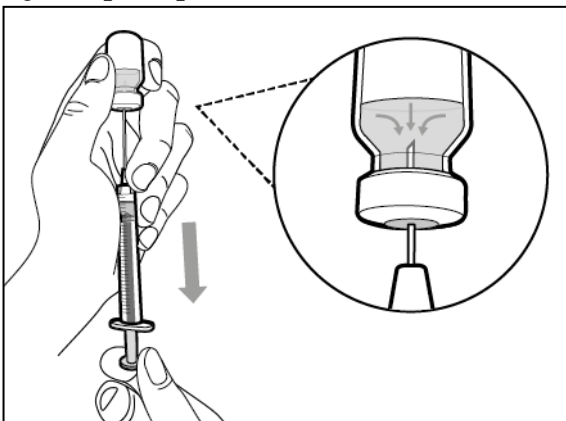


- Houd de naald in de injectieflacon en draai de injectieflacon ondersteboven.



- Houd de naald omhoog gericht en druk de zuiger in om de lucht uit de injectiespuit **boven het geneesmiddel te spuiten**.
- Houd uw vinger steeds op de zuiger van de injectiespuit gedrukt.
- **Spuut geen** lucht in het geneesmiddel; als u dat wel doet, kunnen er luchtbellen of schuim in het geneesmiddel ontstaan.

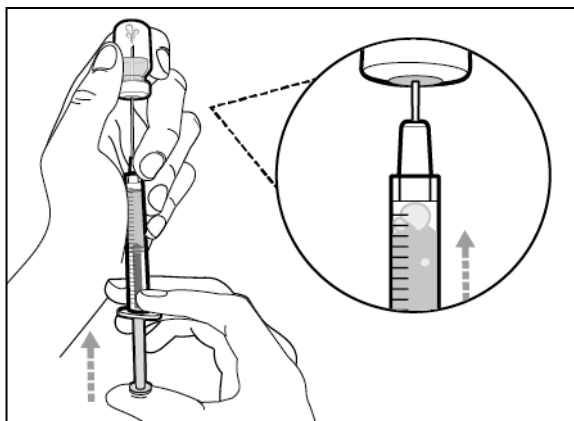
#### Stap 5. Trek het geneesmiddel in de injectiespuit op



- Schuif de punt van de naald omlaag zodat deze in het geneesmiddel zit.
- Met de opzuignaald naar boven wijzend, trek de zuiger **langzaam** uit om **de injectiespuit te vullen met meer geneesmiddel** dan u nodig heeft voor uw voorgeschreven dosis.
- **Houd de zuiger stevig** vast om ervoor te zorgen dat deze niet terug naar binnen trekt.
- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

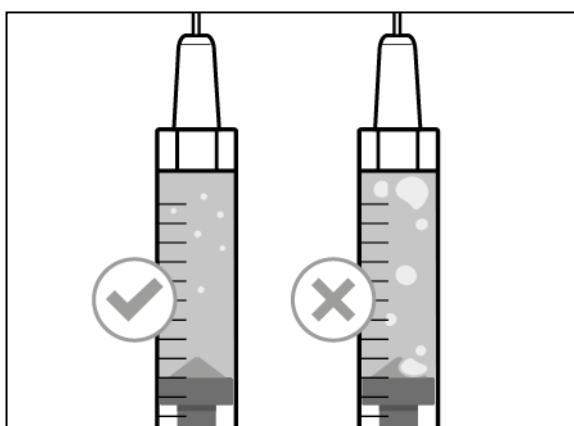
**Belangrijk:** als uw voorgeschreven dosis meer is dan de hoeveelheid Hemlibra in de injectieflacon, **trek dan al het geneesmiddel op** en ga nu naar de rubriek “**Meerdere injectieflacons combineren**”.

## Stap 6. Verwijder luchtballen



- Laat de naald in de injectieflacon zitten en kijk of er grotere luchtballen in de injectiespuit zitten. Grote luchtballen kunnen ervoor zorgen dat u een lagere dosis krijgt.

- **Verwijder de grotere luchtballen door** voorzichtig met uw vingers tegen de cilinder van de injectiespuit te tikken tot de luchtballen naar de bovenkant van de injectiespuit gaan. Beweeg de punt van de naald **boven het geneesmiddel** en druk de zuiger langzaam in om daarmee de luchtballen uit de injectiespuit te drukken.



- Als de hoeveelheid geneesmiddel in de injectiespuit nu uw voorgeschreven dosis of minder is, beweeg de punt van de naald dan **in het geneesmiddel** en **trek** dan langzaam de zuiger naar beneden tot u **meer** heeft dan de benodigde hoeveelheid geneesmiddel voor uw **voorgeschreven dosis**.

- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

- Herhaal de bovenstaande stappen totdat u de grote luchtballen heeft verwijderd.

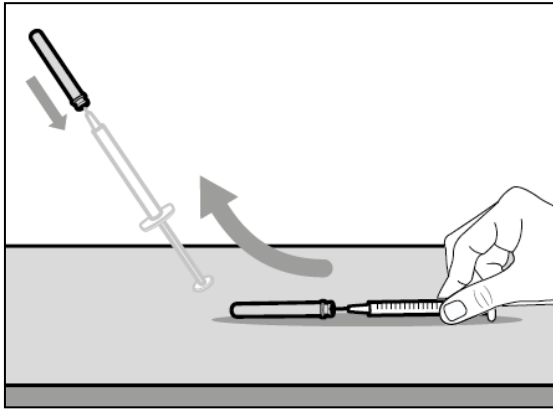
**Let op:** zorg dat u genoeg geneesmiddel in de injectiespuit heeft voor uw dosis voordat u naar de volgende stap gaat. Als u niet al het geneesmiddel kunt optrekken, zet de injectieflacon dan rechtop om het restant te kunnen bereiken.



Gebruik de opzuignaald **niet** om geneesmiddel te injecteren. Dat kan pijn doen of een bloeding veroorzaken.

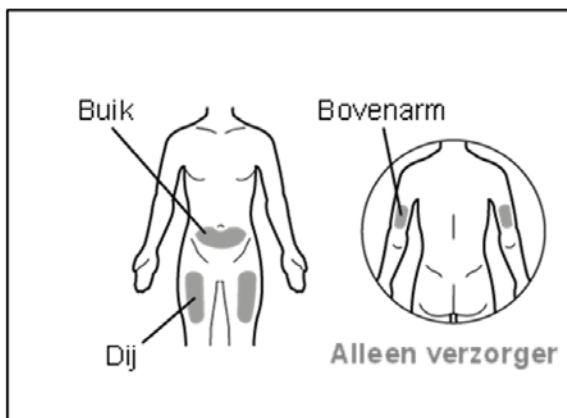
## 2. INJECTEREN

### Stap 7. Zet de beschermhuls terug op de opzuignaald



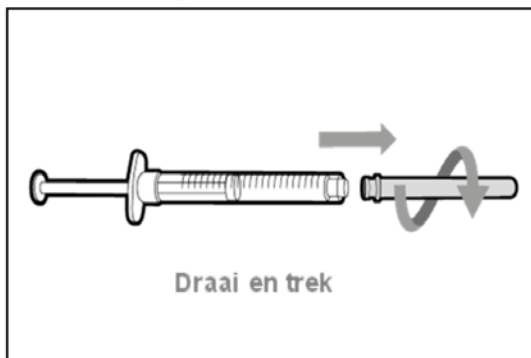
- Haal de injectiespuit en opzuignaald uit de injectieflacon.
- **Schuif met één hand** de opzuignaald in de beschermhuls en schuif deze **omhoog** om de naald te bedekken.
- Als de naald bedekt is, drukt u de beschermhuls van de opzuignaald met **één hand** in de richting van de injectiespuit goed vast om te voorkomen dat u zich per ongeluk aan de naald verwondt.

### Stap 8. De injectieplaats reinigen



- Kies uw injectieplaats en **reinig** met een alcoholdoekje.

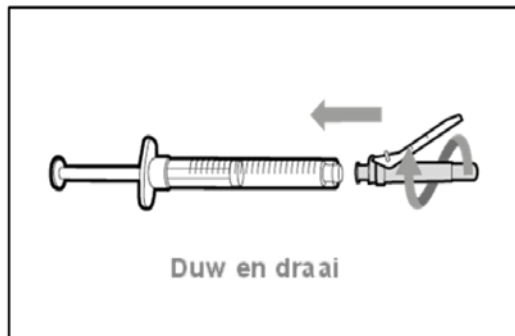
### Stap 9. Verwijder de gebruikte opzuignaald van de injectiespuit



- Verwijder de gebruikte opzuignaald van de injectiespuit door hem tegen de klok in te draaien en rustig weg te trekken.
- Gooi de gebruikte opzuignaald in de naaldencontainer weg.

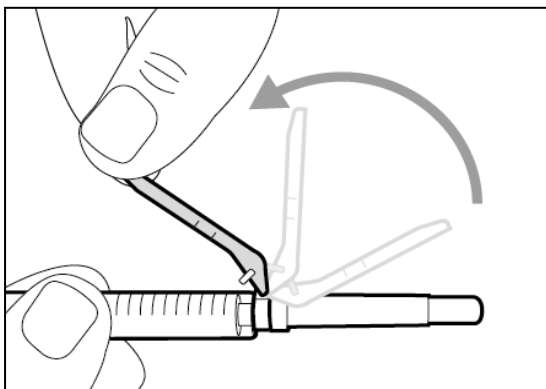


### Stap 10. Bevestig de injectienaald op de injectiespuit



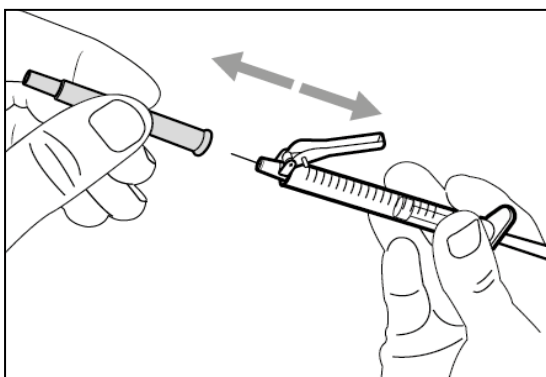
- Duw de injectienaald op de injectiespuit en draai hem met de klok mee tot deze goed vast zit.

### Stap 11. Verwijder de naaldbeschermer



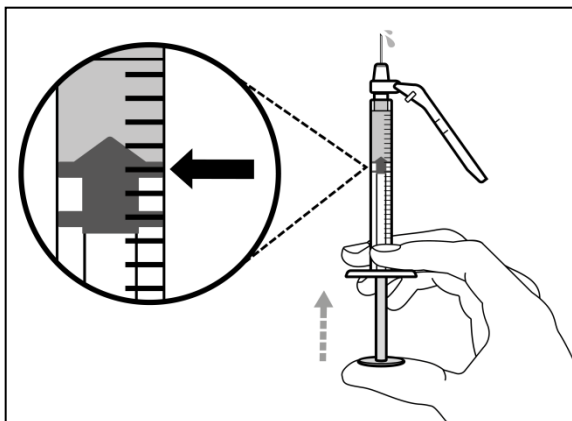
- Verwijder de naaldbeschermer van de naald, **in de richting van** de cilinder van de injectiespuit.

### Stap 12. Verwijder de beschermhuls van de injectienaald



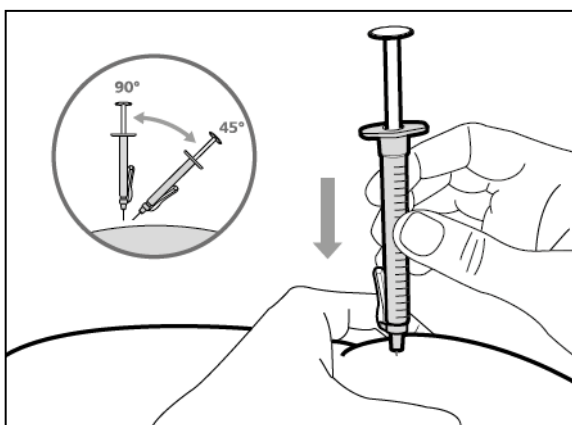
- Trek **voorzichtig** de beschermhuls van de injectienaald af, in een rechte beweging weg van de injectiespuit.
- Gooi de beschermhuls in een naaldencontainer weg.
- **Raak** de naaldpunt **niet** aan en laat deze ook nergens mee in aanraking komen.
- Als de beschermhuls eenmaal van de naald is verwijderd, moet het geneesmiddel in de injectiespuit binnen 5 minuten worden geïnjecteerd.

### Stap 13. Zet de zuiger op de voorgeschreven dosis



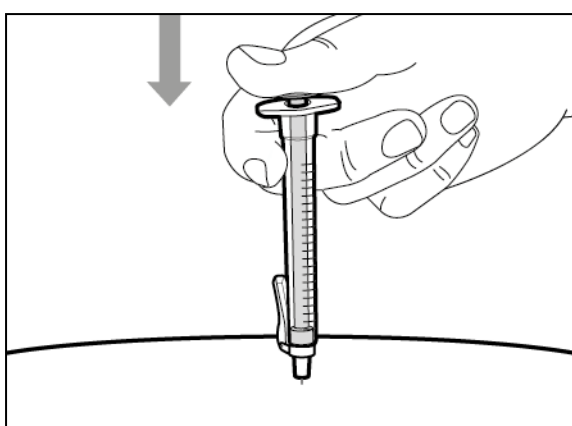
- Houd de injectiespuit met de naald omhoog gericht vast en duw de zuiger langzaam naar uw voorgeschreven dosis.
- **Controleer uw dosis;** zorg dat de bovenrand van de zuiger gelijk staat met het streepje op de injectiespuit voor uw voorgeschreven dosis.

### Stap 14. Subcutaan (onder de huid) injecteren



- Pak een huidplooi op de gekozen injectieplaats vast en breng de naald onder een hoek van **45 tot 90 graden** met een snelle, korte beweging helemaal in. **Houd de zuiger niet vast** en druk hem niet in terwijl u de naald in de huid inbrengt.
- Houd de injectiespuit in dezelfde hoek als waarin u hem heeft ingebracht en laat de huidplooi los.

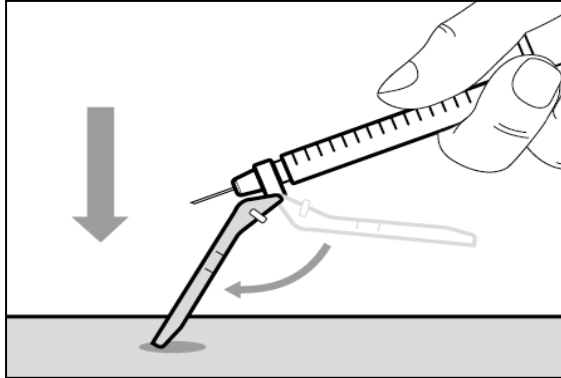
### Stap 15. Het geneesmiddel injecteren



- Spuit langzaam al het geneesmiddel in door rustig de zuiger helemaal in te duwen.
- Verwijder de naald en injectiespuit uit de injectieplaats onder dezelfde hoek als waaronder deze is ingebracht.

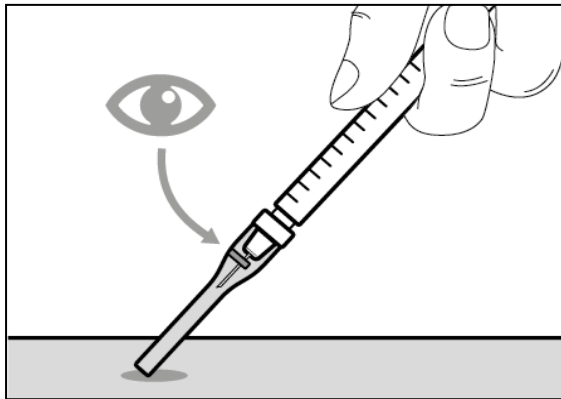
### 3. WEGGOOIEN

#### Stap 16. Doe de naaldbeschermer terug op de naald



- Beweeg de naaldbeschermer 90 graden naar voren, weg van de cilinder van de injectiespuit.

- **Terwijl u de injectiespuit met één hand vasthoudt, drukt u de naaldbeschermer** met een snelle, stevige beweging tegen een vlakke ondergrond omlaag tot u een “klik” hoort.

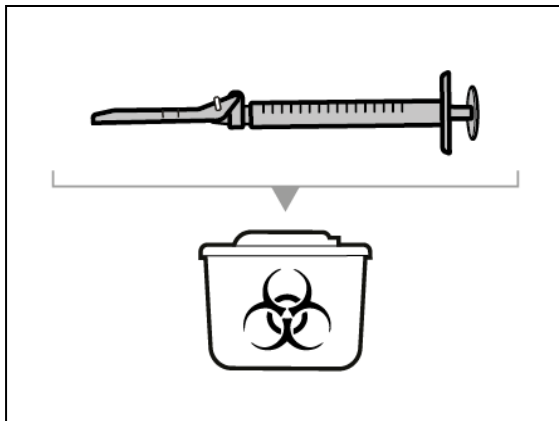


- Als u geen klik hoort, kijk dan of de naald volledig door de naaldbeschermer wordt afgedekt.

- Houd uw vingers altijd achter de naaldbeschermer en weg van de naald.

- Verwijder de injectienaald **niet** van de injectiespuit.

### Stap 17. Gooi de injectiespuit en naald weg

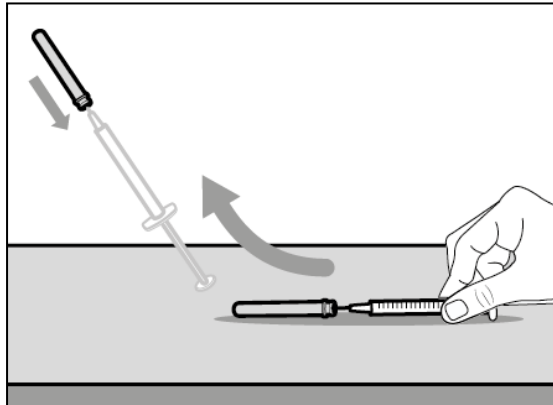


- Doe uw naalden en spuiten direct na gebruik in een naaldencontainer. Zie voor meer informatie de rubriek “Geneesmiddel en materialen afvoeren”.
- Probeer de gebruikte injectienaald **niet** van de gebruikte injectiespuit te verwijderen.
- **Zet de beschermhuls niet terug** op de injectienaald.
- **Belangrijk:** houd de naaldencontainer altijd buiten het bereik van kinderen.
- Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, beschermhulzen, injectieflacon(s), naalden en injectiespuiten weg in een naaldencontainer.

## Meerdere injectieflacons combineren

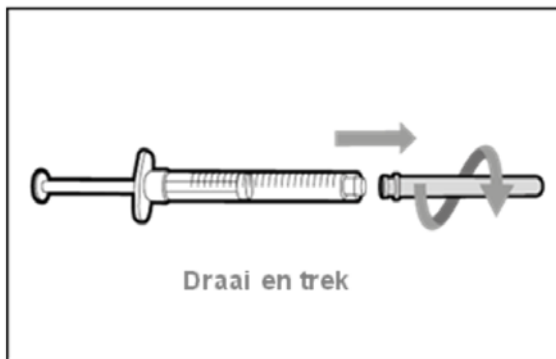
Als u voor uw voorgeschreven dosis meer dan 1 injectieflacon nodig heeft, volg dan deze stappen nadat u het geneesmiddel uit de eerste injectieflacon heeft opgezogen zoals beschreven in stap 5. U moet een nieuwe opzuignaald gebruiken voor elke injectieflacon.

### Stap A. Doe de beschermhuls terug op de opzuignaald



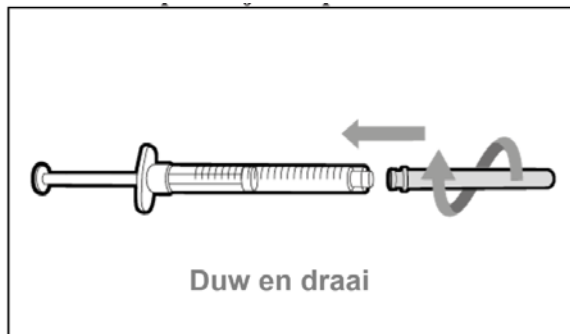
- Haal de injectiespuit en opzuignaald uit de eerste injectieflacon.
- **Schuif met één hand** de opzuignaald in de beschermhuls en schuif deze **omhoog** om de naald te bedekken.
- Als de naald bedekt is, drukt u de beschermhuls van de opzuignaald met **één hand** in de richting van de injectiespuit goed vast om te voorkomen dat u zich per ongeluk aan de naald verwondt.

### Stap B. Verwijder de gebruikte opzuignaald van de injectiespuit



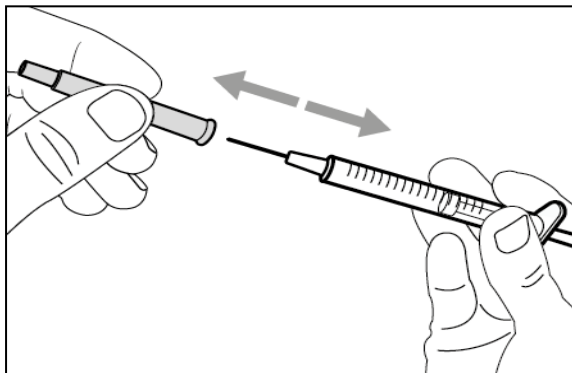
- Verwijder de gebruikte opzuignaald van de injectiespuit door hem tegen de klok in te draaien en rustig weg te trekken.
- Gooi de gebruikte opzuignaald in de naaldencontainer weg.

**Stap C. Bevestig een nieuwe opzuignaald met filter op de injectiespuit**



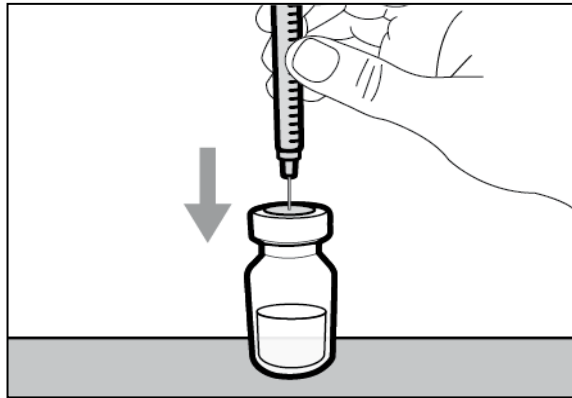
- Duw een **nieuwe** opzuignaald op de injectiespuit en draai hem met de klok mee tot deze goed vast zit.
- Trek de zuiger langzaam uit tot u wat lucht in de injectiespuit heeft opgezogen.

**Stap D. Verwijder de beschermhuls van de opzuignaald**

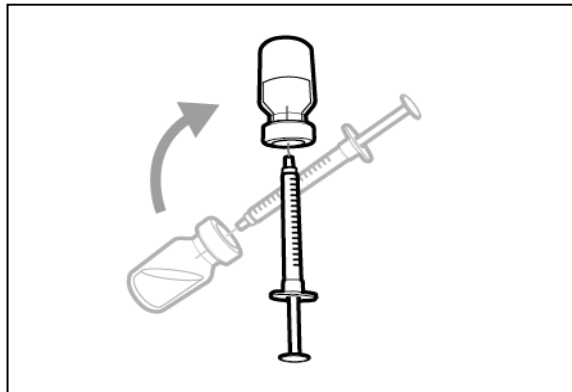


- Houd de injectiespuit bij de cilinder vast met de beschermhuls van de opzuignaald omhoog.
- Trek voorzichtig de beschermhuls van de opzuignaald af, in een rechte beweging en van uw lichaam af. **Gooi de beschermhuls niet weg.** Als u het geneesmiddel in de spuit heeft overgebracht, moet u de beschermhuls weer op de opzuignaald doen.
- **Raak de punt van de naald niet aan.**

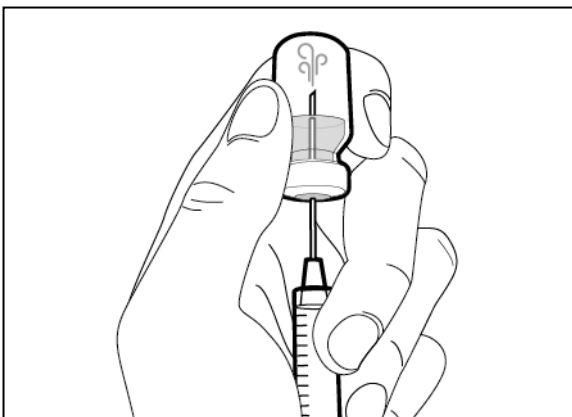
### Stap E. Injecteer lucht in de injectieflacon



- Houd de nieuwe injectieflacon op de platte ondergrond en duw de nieuwe opzuignaald en injectiespuit recht door het **midden** van de injectieflaconstop.

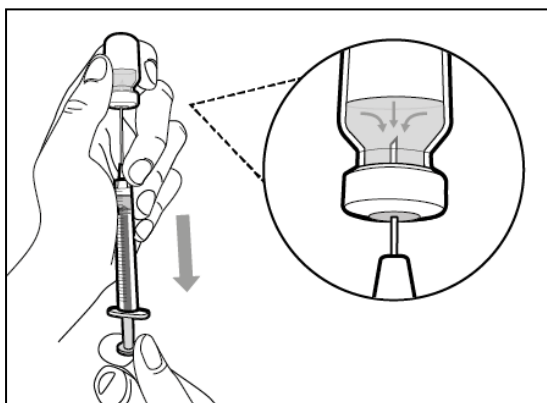


- Houd de opzuignaald in de injectieflacon en draai de injectieflacon ondersteboven.



- Houd de naald omhoog gericht en spuit de lucht uit de spuit **boven het geneesmiddel**.
- Houd uw vinger steeds op de zuiger van de injectiespuit gedrukt.
- Spuit **geen** lucht in het geneesmiddel; als u dat wel doet, kunnen er luchtbelllen of schuim in het geneesmiddel ontstaan.

**Stap F. Trek het geneesmiddel in de injectiespuit op**



- Schuif de punt van de naald omlaag zodat deze **in het geneesmiddel zit**.
- Met de injectiespuit naar boven wijzend, trek de zuiger **langzaam** uit om **de injectiespuit te vullen** met meer **geneesmiddel** dan u nodig heeft voor uw voorgeschreven dosis.
- **Houd de zuiger stevig** vast om ervoor te zorgen dat deze niet terug naar binnen trekt.
- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

**Let op:** zorg dat u genoeg geneesmiddel voor uw dosis in de injectiespuit heeft voordat u naar de volgende stappen gaat. Als u niet al het geneesmiddel kunt optrekken, zet de injectieflacon dan rechtop om het restant te kunnen bereiken.



Gebruik de opzuignaald **niet** om geneesmiddel te injecteren. Dat kan pijn doen of een bloeding veroorzaken.

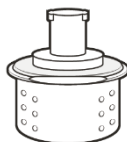
**Herhaal stappen A t/m F met elke volgende injectieflacon totdat u meer dan de hoeveelheid geneesmiddel nodig voor uw voorgeschreven dosis heeft. Als dat is gebeurd, houdt u de opzuignaald in de injectieflacon en gaat u terug naar Stap 6 “verwijder luchtbelletjes”. Ga verder met de volgende stappen.**



# Injectieflaconadapter met filter

Optie

(voor overbrengen van geneesmiddel vanuit injectieflacon naar de injectiespuit)



Instructies voor gebruik

Hemlibra

Injectie

Injectieflacon(s) met één dosis

U moet deze instructies voor gebruik lezen, begrijpen en opvolgen voordat u Hemlibra injecteert. Voordat u Hemlibra voor de eerste keer gebruikt, moet uw zorgverlener u laten zien hoe u het middel op de juiste manier klaarmaakt, afmeet en injecteert. Als u vragen heeft, stel deze dan aan uw zorgverlener.

## Belangrijke informatie:

**Gebruik deze aanwijzingen niet als u een opzuignaald gebruikt om Hemlibra uit de injectieflacon op te zuigen.**

**Deze instructies zijn alleen voor gebruik met de injectieflaconadapter**

- Injecteer uzelf of iemand anders **niet** tot uw zorgverlener u heeft laten zien hoe u dat moet doen.
- Controleer of de naam Hemlibra op de doos en het etiket van de injectieflacon staat.
- Lees voor het openen van de injectieflacon het etiket van de injectieflacon, om te controleren of u de juiste sterkte(s) heeft voor het toedienen van de dosis die aan u is voorgeschreven. Afhankelijk van uw dosis heeft u misschien meer dan één injectieflacon nodig om uzelf de juiste dosis toe te dienen.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos en het etiket van de injectieflacon. Gebruik de injectieflacon **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- **Gebruik de injectieflacon maar één keer.** Als u uw dosis heeft geïnjecteerd, gooit u eventueel overgebleven Hemlibra in de injectieflacon weg. Bewaar ongebruikt geneesmiddel in de injectieflacon niet voor later.
- **Gebruik alleen de injectiespuiten, injectieflaconadapters en injectienaalden die uw zorgverlener voorschrijft.**
- **Gebruik de injectiespuiten, injectieflaconadapters en injectienaalden maar één keer. Gooi alle gebruikte doppen, injectieflacon(s), injectiespuiten en naalden weg.**
- Als uw voorgeschreven dosis meer dan 2 ml is, moet u meer dan één onderhuidse injectie van Hemlibra krijgen; neem contact op met uw zorgverlener voor de instructies voor de injectie.
- U mag Hemlibra alleen onder de huid injecteren.

### Bewaren van injectieflacons met Hemlibra:

- Bewaar de injectieflacon in de koelkast (2 °C tot 8 °C). **Niet** invriezen.
- Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking om het geneesmiddel tegen licht te beschermen.
- Een ongeopende injectieflacon die uit de koelkast is gehaald kan tot 7 dagen bij kamertemperatuur (onder 30 °C) worden bewaard. Nadat injectieflacons bij kamertemperatuur zijn bewaard mogen ongeopende injectieflacons in de koelkast worden teruggezet. De totale tijd buiten de koelkast en bij kamertemperatuur mag niet langer zijn dan 7 dagen.
- Gooi injectieflacons weg die langer dan 7 dagen bij kamertemperatuur zijn bewaard of bij temperaturen boven de 30 °C zijn geweest.
- Houd de injectieflacons buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Haal de injectieflacon 15 minuten vóór gebruik uit de koelkast en laat deze op kamertemperatuur komen (onder 30 °C) voordat u een injectie klaarmaakt.
- Schud de injectieflacon **niet**.

### Bewaren van injectieflaconadapters, naalden en injectiespuiten

- Houd de injectieflaconadapter, injectienaald en injectiespuit droog.
- Houd de injectieflaconadapter, injectienaald en injectiespuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

### Controleren van het geneesmiddel en uw materialen:

- Leg alle genoemde materialen bij elkaar om de injectie klaar te maken en toe te dienen.
- **Controleer** de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos, op het injectieflaconetiket en op de hieronder genoemde materialen. **Gebruik de injectieflacon niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Gebruik de injectieflacon **niet** als:
  - het geneesmiddel troebel, wazig of verkleurd is;
  - het geneesmiddel deeltjes bevat;
  - de dop op de stop ontbreekt.
- Controleer de materialen op beschadigingen. **Gebruik ze niet** als ze beschadigd lijken of zijn gevallen.
- Leg de materialen op een schone, goed verlichte ondergrond.

### In de doos aanwezig:

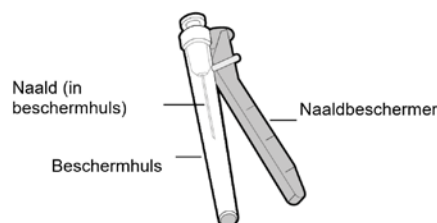
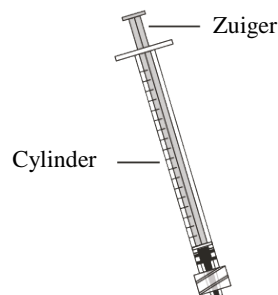
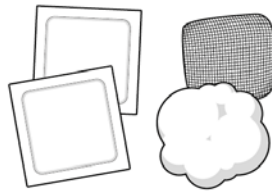


- **Injectieflacon met het geneesmiddel**



- **Hemlibra Instructies voor gebruik**

Niet in de doos  
aanwezig:



- **Alcoholdoekjes**

**Let op:** als u meer dan 1 injectieflacon nodig heeft om uw voorgeschreven dosis te injecteren, moet u voor elke injectieflacon een nieuw alcoholdoekje gebruiken.

- **Gaasje**

- **Wattenbolletje**

- **Injectieflaconadapter met filter** (om bovenop de injectieflacon te plaatsen)

**Let op:** wordt gebruikt om het geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen in de spuit. Als u meer dan 1 injectieflacon nodig heeft om uw voorgeschreven dosis te injecteren, moet u voor elke injectieflacon een nieuwe injectieflaconadapter gebruiken.

⚠ **Steek de injectienaald niet in de injectieflaconadapter.**

- **Injectiespuit met *low dead space* (LDS) zuiger**  
**Belangrijk:**

- Gebruik een 1 ml LDS injectiespuit voor injecties tot 1 ml.
- Gebruik een 2 ml of 3 ml LDS injectiespuit voor injecties van meer dan 1 ml.

- **Injectienaald met naaldbeschermer** (wordt gebruikt om geneesmiddel te injecteren).

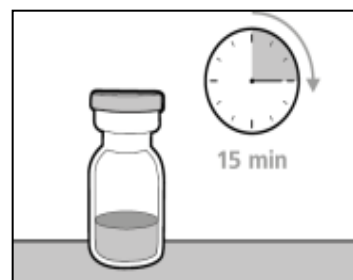
- Steek de injectienaald niet in de injectieflaconadapter en gebruik de injectienaald **niet** om het geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen.



- **Naaldencontainer**

### Vorbereiding:

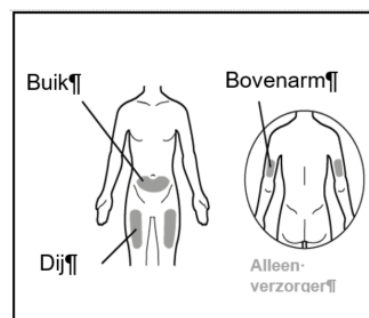
- Laat de injectieflacon(s) vóór gebruik 15 minuten op kamertemperatuur komen. Doe dat op een schone platte ondergrond, niet in direct zonlicht.
- Probeer de injectieflacon niet op een andere manier op te warmen.
- **Was uw handen** goed met water en zeep.



**Figuur A**

### Een injectieplaats kiezen en klaarmaken:

- Reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Laat de huid ongeveer 10 seconden drogen.
- Vóór de injectie het gereinigde deel **niet** aanraken, bewaaiëren of erop blazen.



**Figuur B**

### U kunt injecteren in uw:

- Dij (voorkant en midden).
- Buik, behalve de 5 cm rond uw navel.
- Achterkant van de bovenarm (alleen als een verzorger de injectie geeft).
- Gebruik bij iedere injectie die u toedient een andere injectieplaats die ten minste 2,5 centimeter verwijderd is van het gebied dat voor elke vorige injectie is gebruikt.
- Injecteer **niet** in gebieden waar irritatie kan optreden door een riem of tailleband.
- Injecteer **niet** in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is.

### **De injectiespuit klaarmaken voor injectie:**

- Als de injectiespuit met geneesmiddel is gevuld, moet de injectie direct worden toegediend.
- Als de beschermhuls eenmaal van de injectienaald is verwijderd, moet het geneesmiddel in de spuit binnen 5 minuten onderhuids worden geïnjecteerd.
- Raak de onbedekte naalden **niet** aan en leg ze ook niet neer als de beschermhuls verwijderd is.
- Gebruik de injectienaald **niet** als de naald ergens mee in aanraking is gekomen.

### **Belangrijke informatie na de injectie:**

- **Als u bloeddruppels op de injectieplaats ziet, kunt u ten minste 10 seconden een steriel watje of gaasje tegen de injectieplaats houden tot het bloeden is gestopt.**
- Als u een blauwe plek (kleine onderhuidse bloeding) heeft, kan er ook een ijspakking zachtjes tegen de huid worden gedrukt. Als het bloeden niet stopt neem dan contact op met uw zorgverlener.
- Wrijf na injectie **niet** over de injectieplaats.

### **Geneesmiddel en materialen weggooien:**

#### **Belangrijk: houd de naaldencontainer altijd buiten het bereik van kinderen.**

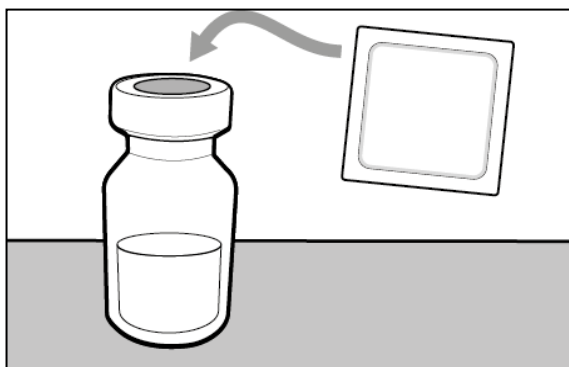
- **Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, injectieflacon(s), injectieflaconadapters, naalden en injectiespuiten weg in een naaldencontainer of in een niet-doorprikbare container.**
- Plaats uw gebruikte injectieflaconadapters, naalden en injectiespuiten direct na gebruik in een naaldencontainer. Gooi losse doppen, injectieflacons, naalden en injectiespuiten **niet** in de prullenbak.
- Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een afvalbak gebruiken die:
  - van stevig plastic gemaakt is;
  - afsluitbaar is met een goed sluitende, niet door te prikken deksel, zodat scherpe voorwerpen er niet uit kunnen komen;
  - tijdens gebruik stabiel rechtop staat;
  - niet lekt;
  - een duidelijk etiket bevat om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de bak.
- Als uw naaldencontainer bijna vol is, moet u de lokale richtlijnen volgen voor het correct afvoeren ervan.
- Gooi een gebruikte naaldencontainer **niet** in de prullenbak tenzij dat volgens de lokale voorschriften mag. Recycle uw gebruikte naaldencontainer **niet**.

## 1. VOORBEREIDING

### Stap 1. Verwijder de dop van de injectieflacon en reinig de bovenkant

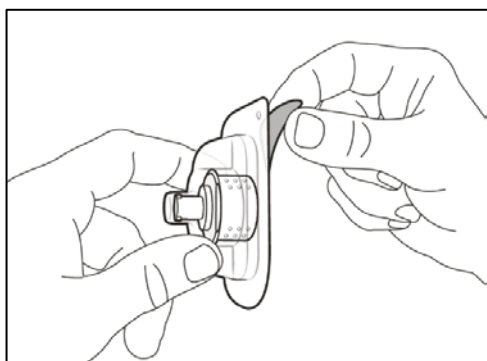


- Haal de dop van de injectieflacon(s) af.
- Gooi de dop(pen) van de injectieflacon(s) in de naaldencontainer weg.

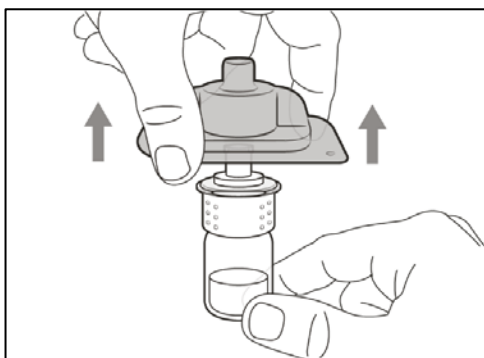
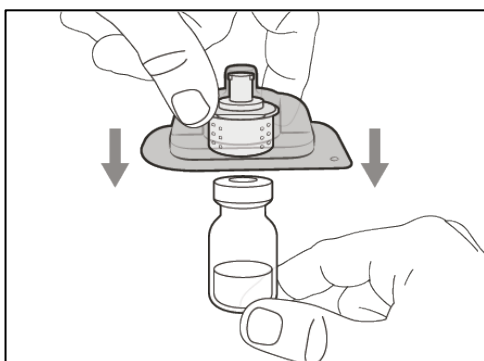


- Reinig de bovenkant van de stop van de injectieflacon(s) met een alcoholdoekje.

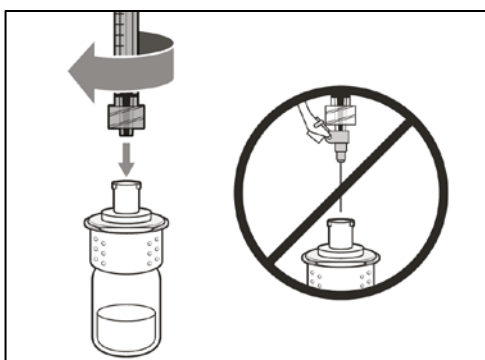
### Stap 2. Plaats de injectieflaconadapter op de injectieflacon



- Open de blisterverpakking door de achterkant los te trekken.
- ⚠ Haal de injectieflaconadapter **niet** uit de doorzichtige plastic blisterverpakking.



### Stap 3. Bevestig de injectiespuit aan de injectieflaconadapter

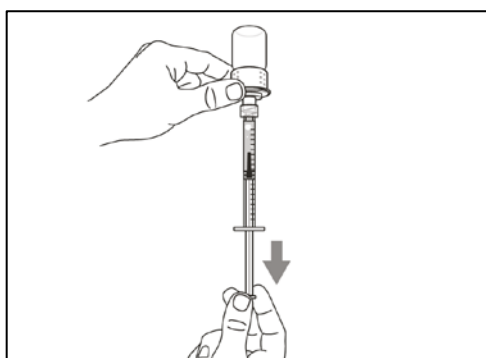
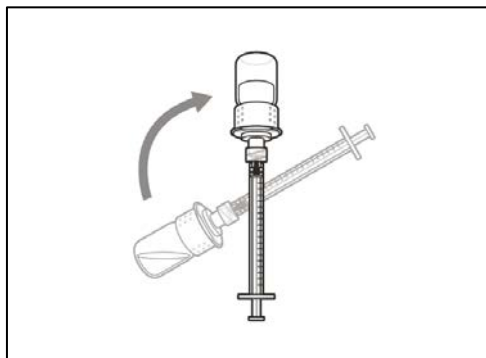


- Duw de plastic blisterverpakking met de injectieflaconadapter stevig op de nieuwe injectieflacon totdat u een “**klik**” hoort.

- Verwijder de plastic blisterverpakking en gooi deze weg.
- Raak de punt van de flaconadapter **niet** aan.

- **Verwijder de dop van de injectiespuit** (indien nodig).
- **Duw de injectiespuit op de injectieflaconadapter en draai de injectiespuit met de klok mee** totdat die helemaal vast zit.

#### Stap 4. Breng geneesmiddel over naar de injectiespuit



- Houd de injectieflaconadapter bevestigd aan de injectiespuit en draai de injectieflacon ondersteboven.

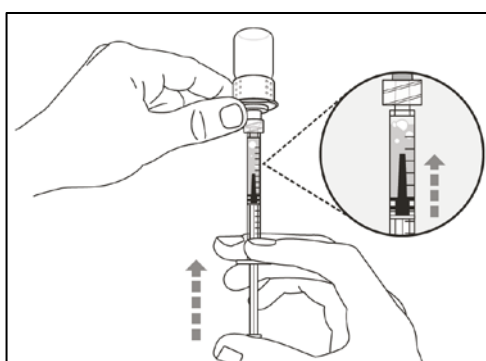
- Met de injectiespuit naar boven wijzend, trek de zuiger langzaam uit om **de injectiespuit te vullen met meer geneesmiddel** dan u nodig heeft voor uw voorgeschreven dosis.

- **Houd de zuiger stevig vast** om ervoor te zorgen dat deze niet terug naar binnen trekt.

- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

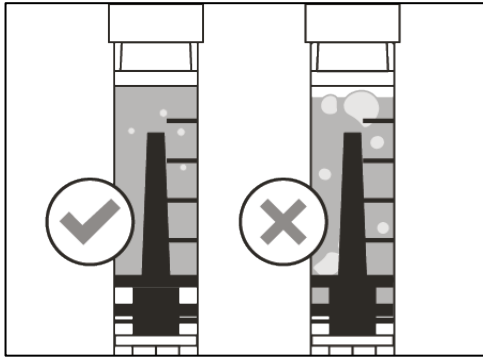
**Belangrijk:** als uw voorgeschreven dosis meer is dan de hoeveelheid Hemlibra in de injectieflacon, **trek dan al het geneesmiddel op** en ga nu naar de rubriek “Meerdere injectieflacons combineren”.

#### Stap 5. Verwijderen van luchtballen



- Houd de injectieflaconadapter bevestigd aan de injectiespuit en controleer de injectiespuit op grotere luchtballen. Grote luchtballen kunnen ervoor zorgen dat u een lagere dosis krijgt.



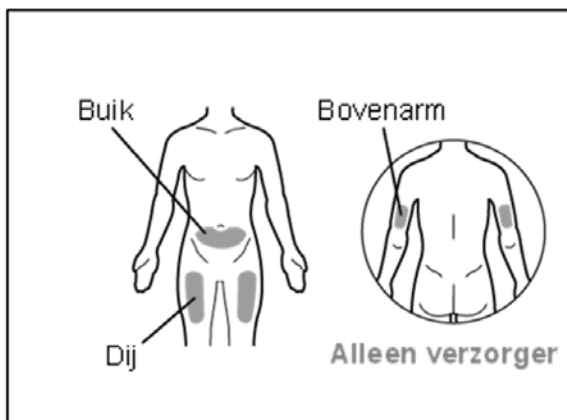


- **Verwijder de grotere luchtballen door** voorzichtig met uw vingers tegen de cilinder van de injectiespuit te **tikken** tot de luchtballen naar de bovenkant van de injectiespuit gaan. Druk de zuiger **langzaam** in om zo de luchtballen uit de injectiespuit te drukken.
- Als de hoeveelheid geneesmiddel in de injectiespuit nu uw voorgeschreven dosis of minder is, **trek** dan langzaam de zuiger naar beneden tot u **meer** heeft dan de benodigde hoeveelheid geneesmiddel voor uw **voorgeschreven dosis**.
- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.
- Herhaal de bovenstaande stappen totdat u de grote luchtballen heeft verwijderd.

**Let op:** zorg dat u genoeg geneesmiddel in de injectiespuit heeft voor uw dosis voordat u naar de volgende stap gaat.

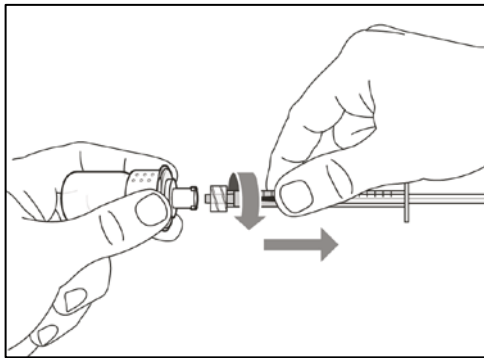
## 2. INJECTEREN

### Stap 6. De injectieplaats reinigen



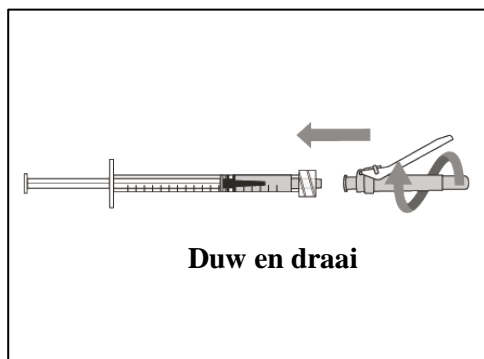
- Kies uw injectieplaats en **reinig** met een alcoholdoekje.

### Stap 7. Verwijder de injectiespuit van de injectieflaconadapter



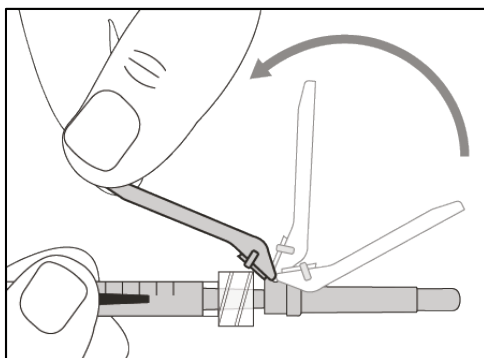
- Verwijder de injectiespuit van de injectieflaconadapter door tegen de klok in te draaien en voorzichtig te trekken.
- Gooi de gebruikte injectieflacon/injectieflaconadapter weg in een naaldencontainer.

### Stap 8. Bevestig de injectienaald op de injectiespuit



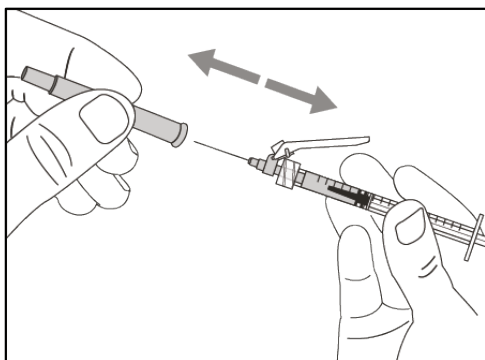
- Duw de injectienaald op de injectiespuit en draai hem met de klok mee tot deze goed vast zit.
- Steek de injectienaald **niet** in de injectieflaconadapter en gebruik de injectienaald **niet** om het geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen.

### Stap 9. Verwijder de naaldbeschermer



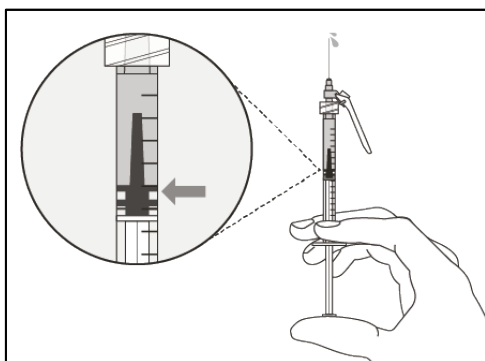
- Verwijder de naaldbeschermer van de naald, **in de richting van** de cilinder van de injectiespuit.

### Stap 10. Verwijder de beschermhuls van de injectienaald



- Trek **voorzichtig** de beschermhuls van de injectienaald, in een rechte beweging weg van de injectiespuit.
- Gooi de beschermhuls in een naaldencontainer weg.
- **Raak** de naaldpunt **niet** aan en laat deze ook nergens mee in aanraking komen.
- Als de beschermhuls eenmaal van de naald is verwijderd, moet het geneesmiddel in de injectiespuit binnen 5 minuten worden geïnjecteerd.

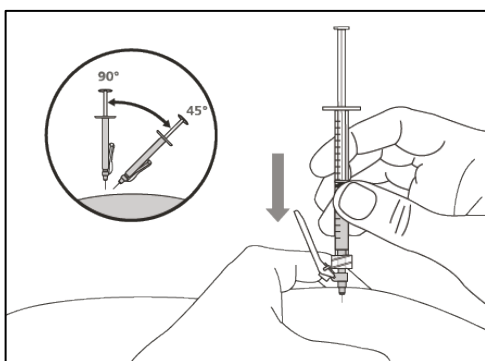
### Stap 11. Zet de zuiger op de voorgeschreven dosis



- Houd de injectiespuit met de naald omhoog gericht vast en duw de zuiger langzaam naar uw voorgeschreven dosis.

- **Controleer uw dosis;** zorg dat de bovenrand van de zuiger gelijk staat met het streepje op de injectiespuit voor uw voorgeschreven dosis.

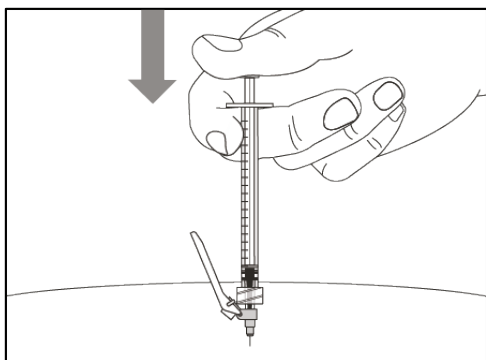
### Stap 12. Subcutaan (onder de huid) injecteren



- Pak een huidplooi op de gekozen injectieplaats vast en breng de naald onder een hoek van **45 tot 90 graden** met een snelle, korte beweging helemaal in. **Houd de zuiger niet vast** en druk hem niet in terwijl u de naald in de huid inbrengt.

- Houd de injectiespuit in dezelfde hoek als waarin u hem heeft ingebracht en laat de huidplooi los.

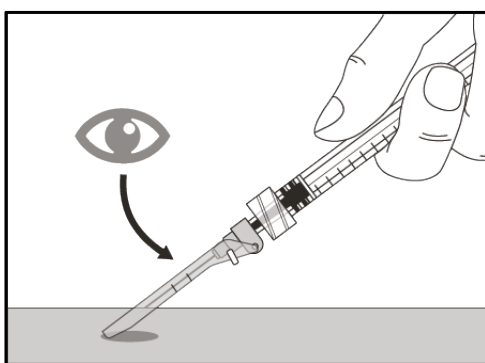
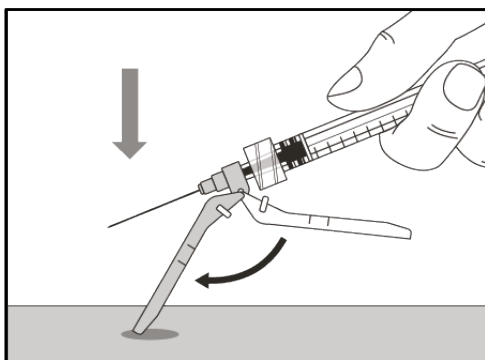
### Stap 13. Het geneesmiddel injecteren



- Spuit langzaam al het geneesmiddel in door rustig de zuiger helemaal in te duwen.
- Verwijder de naald en injectiespuit uit de injectieplaats onder dezelfde hoek als waaronder deze is ingebracht.

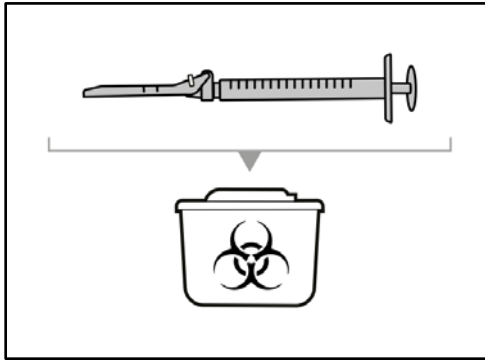
## 3. WEGGOOIEN

### Stap 14. Doe de naaldbeschermer terug op de naald



- Beweeg de naaldbeschermer 90 graden naar voren, weg van de cilinder van de injectiespuit.
- **Terwijl u de injectiespuit met één hand vasthoudt, drukt u de naaldbeschermer** met een snelle, stevige beweging tegen een vlakke ondergrond omlaag tot u een “klik” hoort.
- Als u geen klik hoort, kijk dan of de naald volledig door de naaldbeschermer wordt afgedekt.
- Houd uw vingers altijd achter de naaldbeschermer en weg van de naald.
- Verwijder de injectienaald **niet** van de injectiespuit.

### Stap 15. Gooi de injectiespuit en naald weg

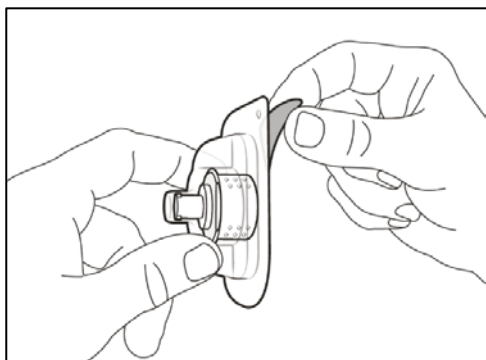


- Doe uw naalden en spuiten direct na gebruik in een naaldencontainer. Zie voor meer informatie de rubriek “Geneesmiddel en materialen afvoeren”.
- Probeer de gebruikte injectienaald **niet** van de gebruikte injectiespuit te verwijderen.
- **Zet de beschermhuls niet terug** op de injectienaald.
- **Belangrijk:** houd de naaldencontainer altijd buiten het bereik van kinderen.
- Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, beschermhulzen, injectieflacon(s), naalden en injectiespuiten weg in een naaldencontainer.

## Meerdere injectieflacons combineren

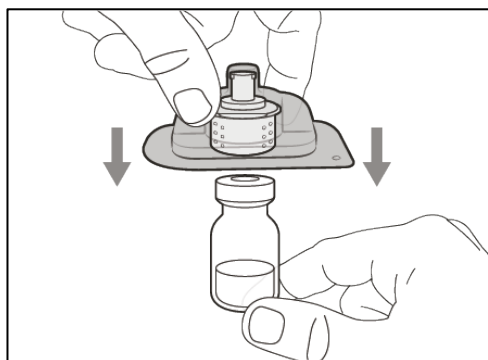
Als u voor uw voorgeschreven dosis meer dan 1 injectieflacon nodig heeft, volg dan deze stappen nadat u het geneesmiddel uit de eerste injectieflacon heeft opgezogen zoals beschreven in stap 4. U moet een nieuwe injectieflaconadapter gebruiken voor elke injectieflacon.

### Stap A. Plaats de nieuwe injectieflaconadapter op een nieuwe injectieflacon

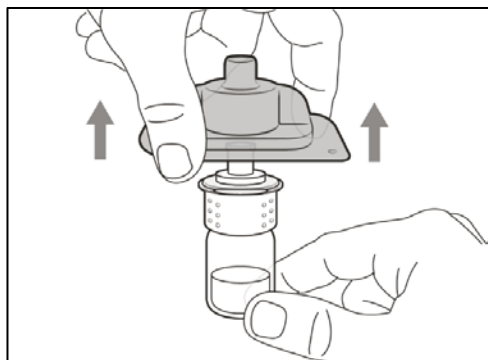


- Open de blisterverpakking door de achterkant los te trekken.

⚠ Haal de injectieflaconadapter **niet** uit de doorzichtige plastic blisterverpakking.



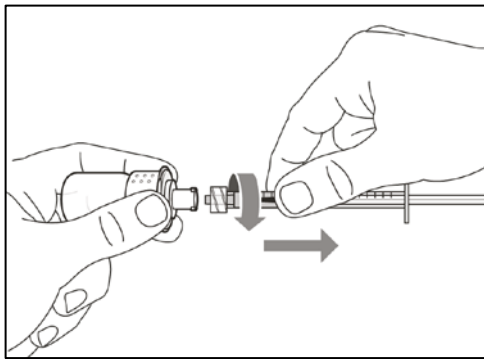
- Duw de plastic blisterverpakking met de injectieflaconadapter stevig op de nieuwe injectieflacon totdat u een “**klik**” hoort.



- Verwijder de plastic blisterverpakking en gooi deze weg.

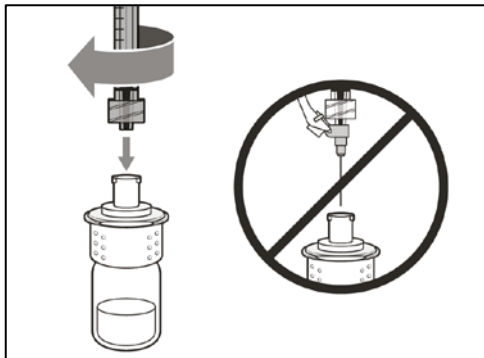
- Raak de punt van de flaconadapter **niet** aan.

**Stap B. Verwijder de injectiespuit van de gebruikte injectieflaconadapter**



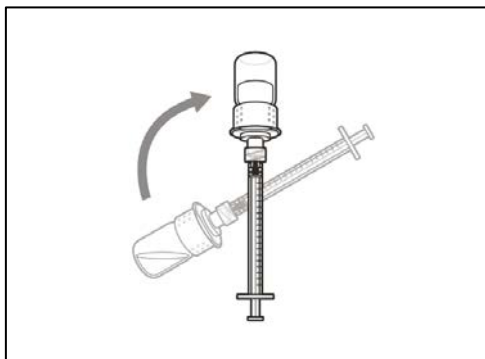
- Verwijder de injectiespuit van de gebruikte injectieflaconadapter door tegen de klok in te draaien en voorzichtig te trekken.
- Gooi de gebruikte injectieflacon/injectieflaconadapter weg in een naaldencontainer.

**Stap C. Verbind de injectiespuit aan de nieuwe injectieflaconadapter**

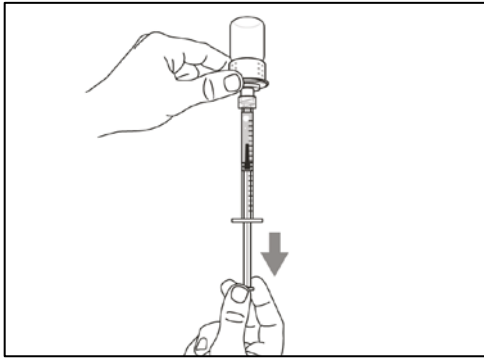


- **Duw dezelfde injectiespuit** op de volgende injectieflaconadapter en **draai** de injectiespuit **met de klok mee** totdat die helemaal vast zit.

**Stap D. Breng geneesmiddel over naar de injectiespuit**



- Houd de injectieflaconadapter bevestigd aan de injectiespuit en draai de injectieflacon ondersteboven.



- Met de injectiespuit naar boven wijzend, trek de zuiger langzaam uit om **de injectiespuit te vullen met meer geneesmiddel** dan u nodig heeft voor uw voorgeschreven dosis.

- **Houd de zuiger stevig vast** om ervoor te zorgen dat deze niet terug naar binnen trekt.

- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

**Let op:** zorg dat u genoeg geneesmiddel in de injectiespuit heeft voor uw dosis voordat u naar de volgende stap gaat.

**Herhaal stappen A t/m D met elke volgende injectieflacon totdat u meer dan de hoeveelheid geneesmiddel nodig voor uw voorgeschreven dosis heeft. Als dat is gebeurd, houdt u de injectieflaconadapter op de injectieflacon vast en gaat u terug naar Stap 5 “verwijder luchtbelln”.**

**Ga verder met de volgende stappen.**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Hemlibra 150 mg/ml oplossing voor injectie** emicizumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter krijgt u van uw arts een patiëntenkaart met belangrijke veiligheidsinformatie die u moet weten. Draag deze patiëntenkaart bij u.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Hemlibra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik

#### **1. Wat is Hemlibra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Hemlibra?**

Hemlibra bevat de werkzame stof emicizumab. Deze stof behoort tot een groep geneesmiddelen die “monoklonale antilichamen” worden genoemd. Monoklonale antilichamen zijn een soort eiwitten die een doelwit in het lichaam herkennen en hieraan binden.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Hemlibra is een geneesmiddel dat gebruikt kan worden voor de behandeling van patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII) van alle leeftijdsgroepen:

- die factor VIII-remmers hebben ontwikkeld
- die geen factor VIII-remmers hebben ontwikkeld met:
  - ernstige ziekte (de hoeveelheid factor VIII in het bloed is minder dan 1%)
  - matig-ernstige (*moderate*) ziekte (de hoeveelheid factor VIII in het bloed is 1% tot 5%) met een ernstig fenotype voor bloedingen.

Hemofilie A is een erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een tekort aan factor VIII, een essentiële stof die nodig is om bloed te laten stollen en het bloeden te laten stoppen.

Dit geneesmiddel voorkomt of vermindert bloedingen bij mensen met deze aandoening.

Sommige patiënten met hemofilie A kunnen factor VIII-remmers ontwikkelen (antistoffen tegen factor VIII) die ervoor zorgen dat de vervangende factor VIII niet werkt.

## Hoe werkt dit middel?

Hemlibra neemt de functie over van de ontbrekende factor VIII, die nodig is voor effectieve bloedstolling. Hemlibra heeft een andere structuur dan factor VIII, en daarom hebben de factor VIII-remmers geen effect op Hemlibra.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u twijfelt, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Hemlibra gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

**Voordat u Hemlibra gaat gebruiken, is het erg belangrijk dat u met uw arts overlegt over het gebruik van “bypassing agents” (middelen die helpen bij de bloedstolling maar op een andere manier werken dan factor VIII) omdat de behandeling met *bypassing agents* mogelijk aangepast moet worden terwijl u Hemlibra krijgt.** Voorbeelden van *bypassing agents* zijn “geactiveerd protrombinecomplex-concentraat” (aPCC) en “recombinante factor VIIa” (rFVIIa). Er kunnen ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerkingen optreden wanneer patiënten aPCC gebruiken en ook worden behandeld met Hemlibra: **Mogelijke ernstige bijwerkingen bij gebruik van aPCC terwijl Hemlibra wordt gebruikt zijn:**

- **Vernietiging van rode bloedcellen (trombotische microangiopathie)**
  - Dit is een ernstige en mogelijk levensbedreigende aandoening.
  - Bij mensen met deze aandoening kan de binnenwand van de bloedvaten beschadigd zijn en kunnen zich bloedstolsels vormen in de kleine bloedvaten. In sommige gevallen kan dit de nieren en/of andere organen beschadigen.
  - Wees voorzichtig wanneer u een verhoogd risico heeft op deze aandoening (wanneer u deze aandoening eerder heeft gehad, of wanneer een familielid deze aandoening heeft gehad), of wanneer u geneesmiddelen gebruikt die het risico op het ontwikkelen van deze aandoening verhogen, zoals ciclosporine, kinine of tacrolimus
  - Het is belangrijk om de klachten van trombotische microangiopathie te herkennen, mocht u deze aandoening krijgen (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen” voor een lijst van klachten).

**Stop met het gebruik van Hemlibra en aPCC en neem onmiddellijk contact op met een arts** als u of uw verzorger klachten van trombotische microangiopathie opmerkt.

- **Bloedstolsels (trombo-embolie)**
  - In zeldzame gevallen kan zich een bloedstolsel vormen in de bloedvaten en deze blokkeren, wat levensbedreigend kan zijn.
  - Het is belangrijk om de klachten van zulke interne bloedstolsels te herkennen, mochten deze zich vormen (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen” voor een lijst van klachten).

**Stop met het gebruik van Hemlibra en aPCC en neem onmiddellijk contact op met een arts** als u of uw verzorger klachten van bloedstolsels in bloedvaten opmerkt.

## Overige belangrijke informatie over Hemlibra

- **Ontstaan van antilichamen (immunogeniteit)**
  - Merkt u dat bloedingen niet goed onder controle zijn met de dosering van dit geneesmiddel die aan u is voorgeschreven? Dan kan het zijn dat u antilichamen maakt tegen dit geneesmiddel.

**Neem onmiddellijk contact op met een arts** als u of uw verzorger merkt dat u meer bloedingen heeft.

Uw arts kan besluiten om uw behandeling aan te passen als dit geneesmiddel niet meer werkt voor u.

## Kinderen jonger dan 1 jaar

Bij kinderen jonger dan 1 jaar is het bloedstelsel nog steeds in ontwikkeling. Wanneer uw kind jonger dan 1 jaar is zal uw arts Hemlibra alleen voorschrijven als de te verwachten voor- en nadelen bij gebruik van dit middel zorgvuldig zijn overwogen.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hemlibra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Gebruik van een *bypassing agent* tijdens de behandeling met Hemlibra
  - **Overleg met uw arts voordat u Hemlibra gaat gebruiken en volg zorgvuldig de instructies op voor het tijdstip dat u een *bypassing agent* moet gebruiken en het doseringsschema.** Door Hemlibra kan uw bloed beter stollen. Daarom kan de dosis van een *bypassing agent* die u nodig heeft lager zijn dan de dosis die u kreeg voordat u met Hemlibra begon.
  - **Gebruik aPCC alleen** als er geen andere behandelingen mogelijk zijn. Indien aPCC noodzakelijk is, overleg dan met uw arts als u denkt dat u meer dan in totaal 50 eenheden/kg aPCC nodig heeft. Voor meer informatie over het gebruik van aPCC tijdens behandeling met Hemlibra, zie rubriek 2: “Mogelijk ernstige bijwerkingen bij gebruik van aPCC terwijl Hemlibra wordt gebruikt”.
  - Ondanks beperkte ervaring met gelijktijdige toediening van antifibrinolytica met aPCC of rFVIIIa bij patiënten behandeld met Hemlibra, moet u op de hoogte zijn van de mogelijkheid van trombotische voorvallen wanneer u antifibrinolytica in combinatie met aPCC of rFVIIIa intraveneus toegediend krijgt

## Laboratoriumtests

Vertel uw arts dat u Hemlibra gebruikt voordat er laboratoriumtests worden gedaan om te bepalen hoe goed uw bloed stolt, omdat Hemlibra in het bloed sommige laboratoriumtests kan verstoren waardoor de uitslagen onjuist kunnen zijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- U moet een doeltreffende methode van geboortebeperking (anticonceptie) gebruiken tijdens de behandeling met Hemlibra en tot 6 maanden na uw laatste injectie met Hemlibra.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal het voordeel van gebruik van Hemlibra voor u afwegen tegen het risico voor uw baby.

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel zal waarschijnlijk geen invloed hebben op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te gebruiken.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hemlibra wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik. De oplossing hoeft niet verdund te worden.

Een arts die bevoegd is om patiënten met hemofilie te behandelen zal de behandeling met Hemlibra bij u starten. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Een verslag bijhouden

Schrijf elke keer dat u Hemlibra gebruikt de naam en het partijnummer van het geneesmiddel op.

#### Hoeveel Hemlibra moet u gebruiken?

De dosis van Hemlibra hangt af van uw gewicht en uw arts zal de hoeveelheid (in mg) berekenen en de bijbehorende hoeveelheid Hemlibra-oplossing (in ml) die geïnjecteerd moet worden.

- Oplaaddosering: Week 1 tot 4: De dosis is 3 milligram voor elke kilo die u weegt, eenmaal per week geïnjecteerd.
- Onderhoudsdosering: Week 5 en daarna: De dosis is óf 1,5 milligram voor elke kilo die u weegt, eenmaal per week geïnjecteerd, óf 3 milligram voor elke kilo die u weegt, elke 2 weken geïnjecteerd, óf 6 milligram voor elke kilo die u weegt, elke 4 weken geïnjecteerd.

De beslissing om de onderhoudsdosering van 1,5 milligram eenmaal per week, 3 milligram elke 2 weken of 6 milligram elke 4 weken toe te passen moet genomen worden in overleg met uw arts en, waar van toepassing, met uw verzorger.

Bij het samenstellen van het totale te injecteren volume **mogen niet** de verschillende concentraties Hemlibra (30 mg/ml en 150 mg/ml) in één injectiespuit worden gecombineerd.

De hoeveelheid Hemlibra-oplossing die bij elke injectie wordt toegediend mag niet meer dan 2 ml zijn.

#### Hoe wordt dit middel toegediend?

**Wanneer u Hemlibra bij uzelf toedient of als uw verzorger het injecteert, moeten u of uw verzorger de instructies in rubriek 7, “Instructies voor gebruik” zorgvuldig doorlezen en opvolgen.**

- Hemlibra wordt toegediend via een injectie onder de huid (subcutaan).
- Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe Hemlibra moet worden geïnjecteerd.
- Als u getraind bent, kunt u zelf of met de hulp van uw verzorger dit geneesmiddel thuis toedienen.
- Om te zorgen dat de naald op de juiste manier onder de huid wordt geplaatst, pakt u met uw vrije hand een huidplooi in het schoongemaakte injectiegebied. Het is belangrijk dat u een huidplooi beetpakt, om ervoor te zorgen dat u het geneesmiddel onder de huid injecteert (in het vetweefsel) en niet in dieper gelegen weefsel (in spieren). Injecteren in een spier kan ongemak veroorzaken.
- Gebruik een “aseptische techniek” om de injectie onder schone en bacterievrije omstandigheden klaar te maken en toe te dienen. Uw arts of verpleegkundige zal meer informatie hierover geven.

## **Waar moet u Hemlibra injecteren?**

- Uw arts zal u laten zien welke plaatsen van het lichaam geschikt zijn om Hemlibra te injecteren.
- De aanbevolen plaatsen voor injectie zijn: de voorkant van de taille (onderbuik), achterkant van de bovenarm, of de voorkant van de dijen. Gebruik alleen de aanbevolen plaatsen voor injectie.
- Gebruik voor elke injectie een ander deel van uw lichaam dan u daarvoor heeft gebruikt.
- Injecteer niet op plekken waar de huid rood, beschadigd, pijnlijk of hard is of op plekken met moedervlekken of littekens.
- Als u Hemlibra gebruikt, moeten alle andere geneesmiddelen die onder de huid worden geïnjecteerd op een ander deel van het lichaam worden toegediend.

## **Gebruik van injectiespuiten en naalden**

- Een injectiespuit, een opzuignaald met een 5 micrometer filter of een injectieflaconadapter met een 5 micrometer filter en een injectienaald worden gebruikt om de Hemlibra-oplossing uit de injectieflacon op te trekken in de injectiespuit en onder de huid te injecteren.
- Injectiespuiten, opzuignaalden met filter of injectieflaconadapter met filter en injectienaalden zitten niet in deze verpakking. Zie voor meer informatie rubriek 6 “Wat is nodig om Hemlibra toe te dienen en zit niet in deze verpakking”.
- Zorg ervoor dat u voor elke injectie een nieuwe injectienaald gebruikt en deze afvoert na eenmalig gebruik.
- Voor het injecteren van maximaal 1 ml Hemlibra-oplossing moet een injectiespuit van 1 ml worden gebruikt.
- Voor het injecteren van 1 tot 2 ml Hemlibra-oplossing moet een injectiespuit van 2 tot 3 ml worden gebruikt.

## **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Hemlibra kan bij jongeren tot 18 jaar en kinderen van alle leeftijden worden gebruikt.

- Een kind kan het geneesmiddel zelf injecteren als de zorgverlener en ouder of verzorger van het kind daarmee akkoord zijn. Het wordt niet aanbevolen dat kinderen jonger dan 7 jaar zichzelf injecteren.

## **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Hemlibra gebruikt dan u zou moeten krijgen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Dit is belangrijk omdat u misschien bijwerkingen kunt krijgen, zoals bloedstolsels. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

- Als u uw geplande injectie bent vergeten, injecteer de vergeten dosis dan zo snel mogelijk tot voor de dag van de eerstvolgende geplande dosis. Ga vervolgens verder met injecteren volgens schema. Injecteer geen twee doses op één dag om een vergeten dosis in te halen.
- Als u twijfelt, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van Hemlibra zonder te overleggen met uw arts. Als u met Hemlibra stopt, bent u mogelijk niet meer beschermd tegen bloedingen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Ernstige bijwerkingen als u aPCC gebruikt terwijl u ook Hemlibra krijgt**

**Stop met het gebruik van Hemlibra en aPCC en neem onmiddellijk contact op met een arts** als u of uw verzorger een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- **Vernietiging van de rode bloedcellen (trombotische microangiopathie):**
  - verwardheid, zwakte, zwelling van armen en benen, geel worden van huid en ogen, vage buik- of rugpijn, misselijkheid, overgeven of minder plassen – dit kunnen symptomen zijn van trombotische microangiopathie.
- **Bloedstolsels (trombo-embolie):**
  - zwelling, warmte, pijn of roodheid – dit kunnen symptomen zijn van een bloedstolsel in een ader die vlak onder de huid ligt.
  - hoofdpijn, gevoelloosheid in uw gezicht, pijn of zwelling van de ogen of problemen met het zicht – dit kunnen symptomen zijn van een bloedstolsel in een ader achter uw oog.
  - zwart worden van de huid – dit kan een symptoom zijn van ernstige beschadiging van het huidweefsel.

##### **Andere bijwerkingen tijdens het gebruik van Hemlibra**

**Zeer vaak** (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- een reactie op de plek waar de injectie is gegeven (roodheid, jeuk, pijn)
- hoofdpijn
- gewrichtspijn

**Vaak** (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts
- spierpijn
- diarree
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- huiduitslag

**Soms** (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- vernietiging van rode bloedcellen (trombotische microangiopathie)
- bloedstolsel in een ader achter uw oog (sinus cavernosus trombose)
- ernstige beschadiging van het huidweefsel (huidnecrose)
- bloedstolsel in een ader vlak onder de huid (oppervlakkige tromboflebitis)
- zwelling van gezicht, tong en/of keel en/of problemen bij het slikken. Of netelroos samen met ademhalingsproblemen, wat een allergische reactie kan zijn die angio-oedeem wordt genoemd
- de behandeling werkt niet meer of minder goed

##### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende injectieflacons die uit de koelkast zijn gehaald, kunnen tot 7 dagen bij kamertemperatuur (onder de 30°C) worden bewaard. Na het bewaren bij kamertemperatuur mogen ongeopende injectieflacons in de koelkast worden teruggezet. De totale bewaartijd van het geneesmiddel bij kamertemperatuur mag niet langer zijn dan 7 dagen.

Voer injectieflacons af die langer dan 7 dagen bij kamertemperatuur zijn bewaard of die aan temperaturen boven de 30°C zijn blootgesteld.

Als Hemlibra vanuit de injectieflacon in de injectiespuit is overgebracht, moet het middel direct worden gebruikt. Leg de injectiespuit met oplossing niet in de koelkast.

Controleer het geneesmiddel voor gebruik op de aanwezigheid van deeltjes of verkleuring. De oplossing moet kleurloos tot lichtgeel zijn. Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat het troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.

Voer de ongebruikte oplossing op passende wijze af. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is emicizumab.  
Elke 0,4 ml injectieflacon Hemlibra bevat 60 mg emicizumab (in een concentratie van 150 mg/ml), elke 0,7 ml injectieflacon Hemlibra bevat 105 mg emicizumab (in een concentratie van 150 mg/ml), elke 1 ml injectieflacon Hemlibra bevat 150 mg emicizumab (in een concentratie van 150 mg/ml) en elke 2 ml injectieflacon Hemlibra bevat 300 mg emicizumab (in een concentratie van 150 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn L-arginine, L-histidine, L-asparaginezuur, poloxameer 188 en water voor injecties.

### **Hoe ziet Hemlibra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Hemlibra is een oplossing voor injectie. Het is een kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Elke verpakking Hemlibra bevat 1 glazen injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **Wat is nodig om Hemlibra toe te dienen en zit niet in deze verpakking?**

Een injectiespuit, een opzuignaald en een injectienaald zijn nodig om de Hemlibra-oplossing uit de injectieflacon in de injectiespuit op te trekken en onder de huid te injecteren (zie rubriek 7, “Instructies voor gebruik”).

### **Injectiespuiten**

- **Injectiespuit 1 ml:** doorzichtige injectiespuit van polypropyleen of polycarbonaat met Luer-lock-punt, maatverdeling 0,01 ml **of**
- **Injectiespuit 2 tot 3 ml:** doorzichtige injectiespuit van polypropyleen of polycarbonaat met Luer-lock-punt, maatverdeling 0,1 ml.

**Let op:** Injectiespuiten met *low dead space* (LDS) zuiger moeten gebruikt worden wanneer de injectieflaconadapter met filter wordt gebruikt.

### **Opzuighulpmiddelen en naalden**

- **Opzuignaald met filter:** Roestvrijstaal met Luer-lock-verbindingstuk, dikte 18 G, lengte 35 mm, met een 5 micrometer filter en bij voorkeur met een semistompe punt, **of**
- **Injectieflaconadapter met filter:** polypropyleen met Luer-lock verbindingstuk met een geïntegreerd 5 micrometer filter, passend op een injectieflaconhals met een buitendiameter van 15 mm, **en**
- **Injectienaald:** Roestvrijstaal met Luer-lock-verbindingstuk, dikte 26 G (acceptabele maten: 25-27 G), lengte bij voorkeur 9 mm of maximaal 13 mm, bij voorkeur met naaldbeschermer.

## **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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: +359 474 54 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. R. O.  
Tel: +420 – 2 20382111

#### **Magyarország**

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 – 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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 Ατδ.  
Τηλ: +357 – 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**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**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. Instructies voor gebruik

### Opzuignaald met filter

Optie

(voor overbrengen van geneesmiddel vanuit injectieflacon naar de injectiespuit)



Instructies voor gebruik  
Hemlibra  
Injectie  
Injectieflacon(s) met één dosis

U moet deze instructies voor gebruik lezen, begrijpen en opvolgen voordat u Hemlibra injecteert. Voordat u Hemlibra voor de eerste keer gebruikt, moet uw zorgverlener u laten zien hoe u het middel op de juiste manier klaarmaakt, afmeet en injecteert. Als u vragen heeft, stel deze dan aan uw zorgverlener.

#### Belangrijke informatie:

**Gebruik deze aanwijzingen niet als u een injectieflaconadapter gebruikt om Hemlibra uit de injectieflacon op te zuigen.  
Deze instructies zijn alleen voor gebruik met de opzuignaald**

- Injecteer uzelf of iemand anders **niet** tot uw zorgverlener u heeft laten zien hoe u dat moet doen.
- Controleer of de naam Hemlibra op de doos en het etiket van de injectieflacon staat.
- Lees voor het openen van de injectieflacon het etiket van de injectieflacon, om te controleren of u de juiste sterkte(s) heeft voor het toedienen van de dosis die aan u is voorgeschreven. Afhankelijk van uw dosis heeft u misschien meer dan één injectieflacon nodig om uzelf de juiste dosis toe te dienen.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos en het etiket van de injectieflacon. Gebruik de injectieflacon **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- **Gebruik de injectieflacon maar één keer.** Als u uw dosis heeft geïnjecteerd, gooit u eventueel overgebleven Hemlibra in de injectieflacon weg. Bewaar ongebruikt geneesmiddel in de injectieflacon niet voor later.
- **Gebruik alleen de injectiespuiten, opzuignaalden en injectienaalden die uw zorgverlener voorschrijft.**
- **Gebruik de injectiespuiten, opzuignaalden en injectienaalden maar één keer.** Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, injectieflacon(s), injectiespuiten en naalden weg.
- Als uw voorgeschreven dosis meer dan 2 ml is, moet u meer dan één onderhuidse injectie van Hemlibra krijgen; neem contact op met uw zorgverlener voor de instructies voor de injectie.

- U mag Hemlibra alleen onder de huid injecteren.

#### **Bewaren van injectieflacons met Hemlibra:**

- Bewaar de injectieflacon in de koelkast (2 °C tot 8 °C). **Niet** invriezen.
- Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking om het geneesmiddel tegen licht te beschermen.
- Een ongeopende injectieflacon die uit de koelkast is gehaald kan tot 7 dagen bij kamertemperatuur (onder 30 °C) worden bewaard. Nadat injectieflacons bij kamertemperatuur zijn bewaard mogen ongeopende injectieflacons in de koelkast worden teruggezet. De totale tijd buiten de koelkast en bij kamertemperatuur mag niet langer zijn dan 7 dagen.
- Gooi injectieflacons weg die langer dan 7 dagen bij kamertemperatuur zijn bewaard of bij temperaturen boven de 30 °C zijn geweest.
- Houd de injectieflacons buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Haal de injectieflacon 15 minuten vóór gebruik uit de koelkast en laat deze op kamertemperatuur komen (onder 30 °C) voordat u een injectie klaarmaakt.
- Schud de injectieflacon **niet**.

#### **Bewaren van naalden en injectiespuiten**

- Houd de opzuignaald, injectienaald en injectiespuit droog.
- Houd de opzuignaald, injectienaald en injectiespuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

#### **Controleren van het geneesmiddel en uw materialen:**

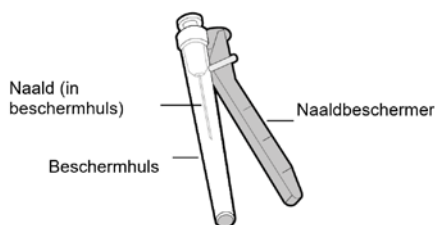
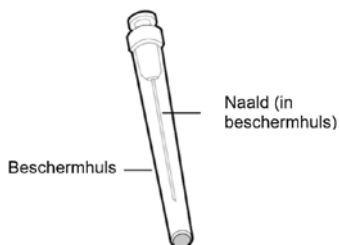
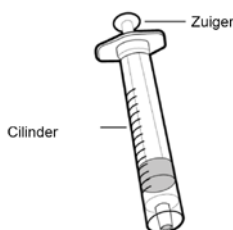
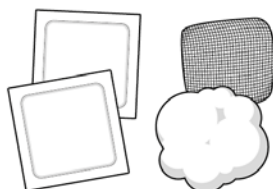
- Leg alle genoemde materialen bij elkaar om de injectie klaar te maken en toe te dienen.
- **Controleer** de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos, op het injectieflaconetiket en op de hieronder genoemde materialen. **Gebruik de injectieflacon niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Gebruik de injectieflacon **niet** als:
  - het geneesmiddel troebel, nevelig of verkleurd is.
  - het geneesmiddel deeltjes bevat.
  - de dop op de stop ontbreekt.
- Controleer de materialen op beschadigingen. **Gebruik ze niet** als ze beschadigd lijken of zijn gevallen.
- Leg de materialen op een schone, goed verlichte ondergrond.

#### **In de doos aanwezig:**



- **Injectieflacon met het geneesmiddel**

Niet in de doos aanwezig:



- **Hemlibra Instructies voor gebruik**

- **Alcoholdoekjes**

**Let op:** als u meer dan 1 injectieflacon nodig heeft om uw voorgeschreven dosis te injecteren, moet u voor elke injectieflacon een nieuw alcoholdoekje gebruiken.

- **Gaasje**
- **Wattenbolletje**

- **Injectiespuit**

Voor een injectie tot 1 ml gebruikt u een **injectiespuit** van 1 ml.

Voor een injectie van 1 ml tot 2 ml gebruikt u een **injectiespuit van 2 ml of 3 ml**.

**Let op:** gebruik **niet** een injectiespuit van 2 ml of 3 ml voor doses tot 1 ml.

- **18G opzuignaald met 5 micrometer filter**

**Let op:** als u meer dan 1 injectieflacon nodig heeft om uw voorgeschreven dosis te injecteren, moet u voor elke injectieflacon een nieuwe opzuignaald gebruiken. Gebruik de opzuignaald **niet** om het geneesmiddel te injecteren.

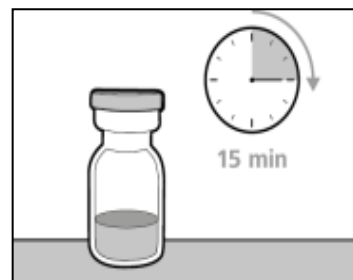
- **Injectienaald met naaldbeschermer** (wordt gebruikt om geneesmiddel te injecteren)  
Gebruik de injectienaald **niet** om het geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen.



- **Naaldencontainer**

### **Vorbereiding:**

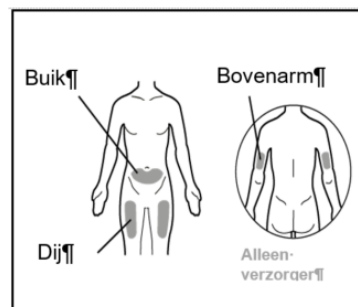
- Laat de injectieflacon(s) vóór gebruik 15 minuten op kamertemperatuur komen. Doe dat op een schone platte ondergrond, niet in direct zonlicht.
- Probeer de injectieflacon niet op een andere manier op te warmen.
- **Was uw handen** goed met water en zeep.



**Figuur A**

### **Een injectieplaats kiezen en klaarmaken:**

- Reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Laat de huid ongeveer 10 seconden drogen.
- Vóór de injectie het gereinigde deel niet aanraken, bewaaiëren of erop blazen.



**Figuur B**

### **U kunt injecteren in uw:**

- Dij (voorkant en midden).
- Buik, behalve de 5 cm rond uw navel.
- Achterkant van de bovenarm (alleen als een verzorger de injectie geeft).
- Gebruik bij iedere injectie die u toedient een andere injectieplaats die ten minste 2,5 centimeter verwijderd is van het gebied dat voor elke vorige injectie is gebruikt.
- Injecteer niet in gebieden waar irritatie kan optreden door een riem of tailleband.
- Injecteer niet in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is.

### **De injectiespuit klaarmaken voor injectie:**

- Als de injectiespuit met geneesmiddel is gevuld, moet de injectie direct worden toegediend.
- Als de beschermhuls eenmaal van de injectienaald is verwijderd, moet het geneesmiddel in de spuit binnen 5 minuten onderhuids worden geïnjecteerd.
- Raak de onbedekte naalden **niet** aan en leg ze ook niet neer als de beschermhuls verwijderd is.
- Gebruik de injectienaald **niet** als de naald ergens mee in aanraking is gekomen.

### **Belangrijke informatie na de injectie:**

- **Als u bloeddruppels op de injectieplaats ziet, kunt u ten minste 10 seconden een steriel watje of gaasje tegen de injectieplaats houden tot het bloeden is gestopt.**
- Als u een blauwe plek (kleine onderhuidse bloeding) heeft, kan er ook een ijspakking zachtjes tegen de huid worden gedrukt. Als het bloeden niet stopt neem dan contact op met uw zorgverlener.
- Wrijf na injectie **niet** over de injectieplaats.

### **Geneesmiddel en materialen weggooien:**

#### **Belangrijk: houd de naaldencontainer altijd buiten het bereik van kinderen.**

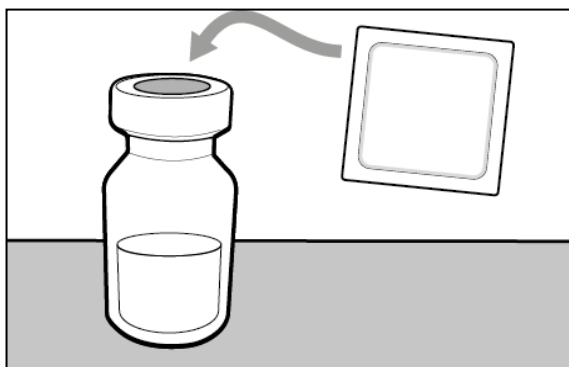
- **Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, injectieflacon(s), naalden en injectiespuiten weg in een naaldencontainer of in een niet-doorprikbare container.**
- Plaats uw gebruikte naalden en injectiespuiten direct na gebruik in een naaldencontainer. Gooi losse injectieflacondoppen, injectieflacons, naalden en injectiespuiten **niet** in de prullenbak.
- Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een afvalbak gebruiken die:
  - van stevig plastic gemaakt is;
  - afsluitbaar is met een goed sluitende, niet door te prikken deksel, zodat scherpe voorwerpen er niet uit kunnen komen;
  - tijdens gebruik stabiel rechtop staat;
  - niet lekt;
  - een duidelijk etiket bevat om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de bak.
- Als uw naaldencontainer bijna vol is, moet u de lokale richtlijnen volgen voor het correct afvoeren ervan.
- Gooi een gebruikte naaldencontainer **niet** in de prullenbak tenzij dat volgens de lokale voorschriften mag. Recycle uw gebruikte naaldencontainer **niet**.

## 1. VOORBEREIDING

### Stap 1. Verwijder de dop van de injectieflacon en reinig de bovenkant

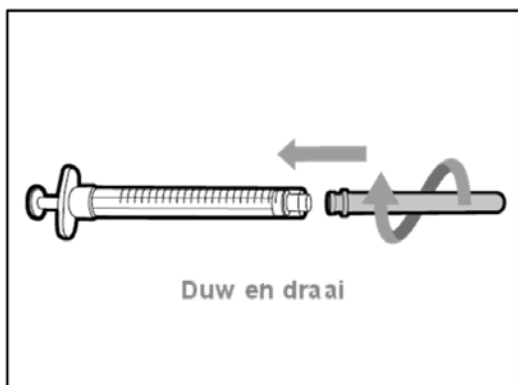


- Haal de dop van de injectieflacon(s) af.
- Gooi de dop(pen) van de injectieflacon(s) in de naaldencontainer weg.

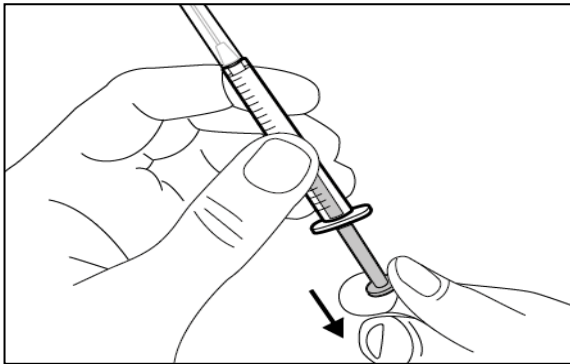


- Reinig de bovenkant van de stop van de injectieflacon(s) met een alcoholdoekje.

### Stap 2. Bevestig de opzuignaald met filter op de injectiespuit

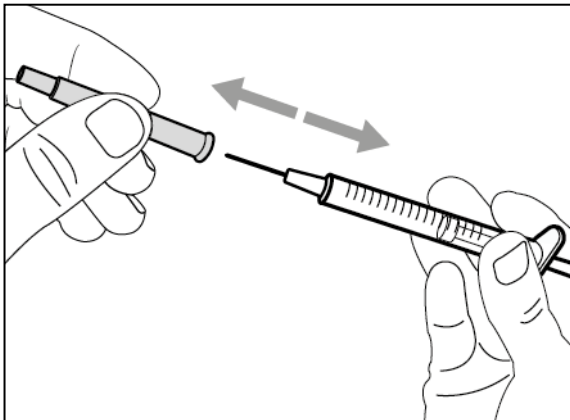


- Duw de opzuignaald met filter op de injectiespuit en draai hem met de klok mee tot deze goed vast zit



- Trek de zuiger langzaam uit en trek net zoveel lucht in uw injectiespuit als uw voorgeschreven dosis.

### Stap 3. Verwijder de beschermhuls van de opzuignaald

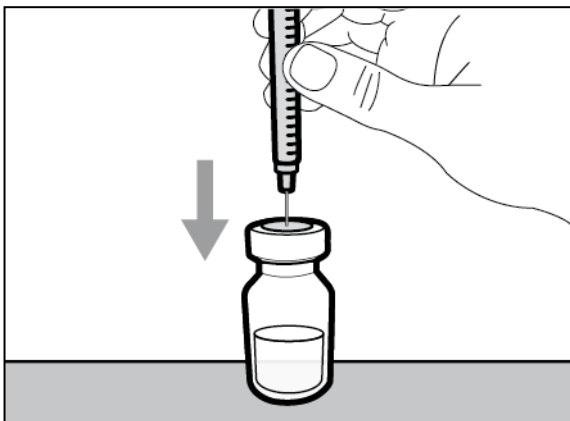


- Houd de injectiespuit bij de cilinder vast met de opzuignaald omhoog.

- Trek voorzichtig de beschermhuls van de opzuignaald af, in een rechte beweging en van uw lichaam af. **Gooi de beschermhuls niet weg. Leg de beschermhuls van de opzuignaald op een schone platte ondergrond.** Als u het geneesmiddel in de spuit heeft opgezogen, moet u de beschermhuls weer op de opzuignaald doen.

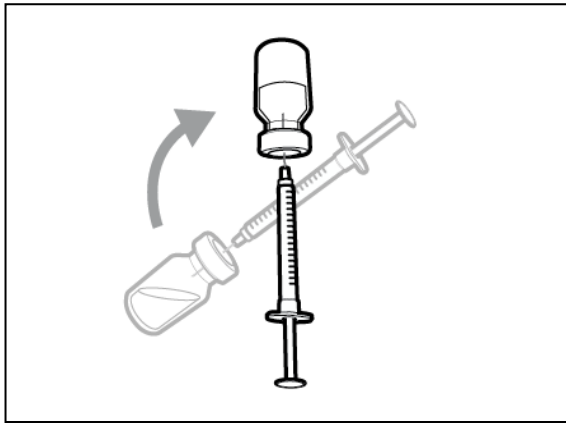
- Raak de naaldpunt **niet** aan en leg de naald ook niet neer nadat de beschermhuls is verwijderd.

### Stap 4. Injecteer lucht in de injectieflacon

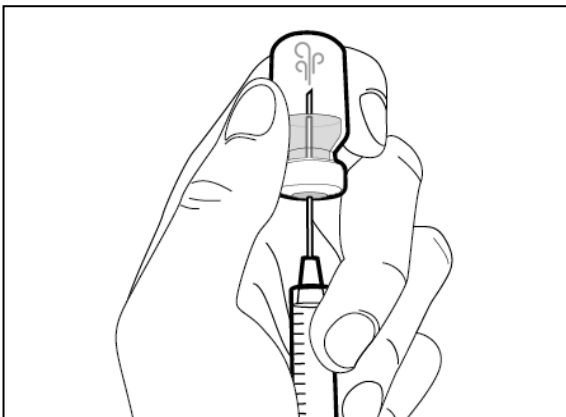


- Houd de injectieflacon op de platte ondergrond en duw de opzuignaald en injectiespuit recht door het **midden** van de injectieflaconstop.





- Houd de naald in de injectieflacon en draai de injectieflacon ondersteboven.

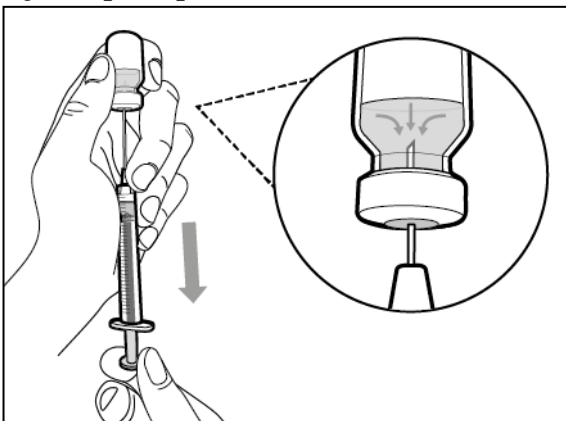


- Houd de naald omhoog gericht en druk de zuiger in om de lucht uit de injectiespuit **boven het geneesmiddel te spuiten**.

Houd uw vinger steeds op de zuiger van de injectiespuit gedrukt.

- 
- **Spuut geen** lucht in het geneesmiddel; als u dat wel doet, kunnen er luchtbellen of schuim in het geneesmiddel ontstaan.

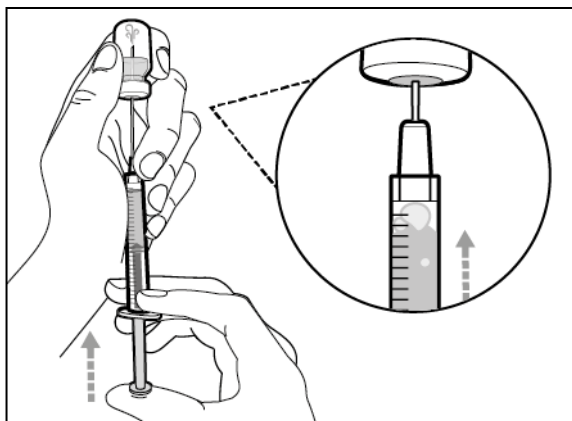
#### Stap 5. Trek het geneesmiddel in de injectiespuit op



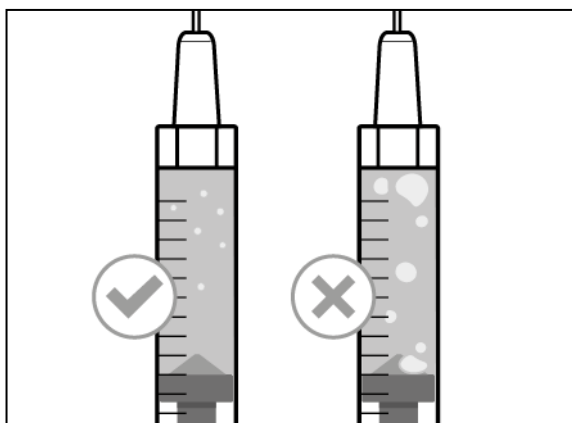
- Schuif de punt van de naald omlaag zodat deze **in het geneesmiddel zit**.
- Met de opzuignaald naar boven wijzend, trek de zuiger **langzaam** uit om **de injectiespuit te vullen** met meer **geneesmiddel** dan u nodig heeft voor uw voorgeschreven dosis.
- **Houd de zuiger stevig** vast om ervoor te zorgen dat deze niet terug naar binnen trekt.
- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

**Belangrijk:** als uw voorgeschreven dosis meer is dan de hoeveelheid Hemlibra in de injectieflacon, **trek dan al het geneesmiddel op** en ga nu naar de rubriek “**Meerdere injectieflacons combineren**”.

## Stap 6. Verwijder luchtballen



- Laat de naald in de injectieflacon zitten en kijk of er grotere luchtballen in de injectiespuit zitten. Grote luchtballen kunnen ervoor zorgen dat u een lagere dosis krijgt.
- **Verwijder de grotere luchtballen door** voorzichtig met uw vingers tegen de cilinder van de injectiespuit te tikken tot de luchtballen naar de bovenkant van de injectiespuit gaan. Beweeg de punt van de naald **boven het geneesmiddel** en druk de zuiger langzaam in om daarmee de luchtballen uit de injectiespuit te drukken.



- Als de hoeveelheid geneesmiddel in de injectiespuit nu uw voorgeschreven dosis of minder is, beweeg de punt van de naald dan **in het geneesmiddel** en **trek** dan langzaam de zuiger naar beneden tot u **meer** heeft dan de benodigde hoeveelheid geneesmiddel voor uw **voorgeschreven dosis**.
- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.
- Herhaal de bovenstaande stappen totdat u de grote luchtballen heeft verwijderd.

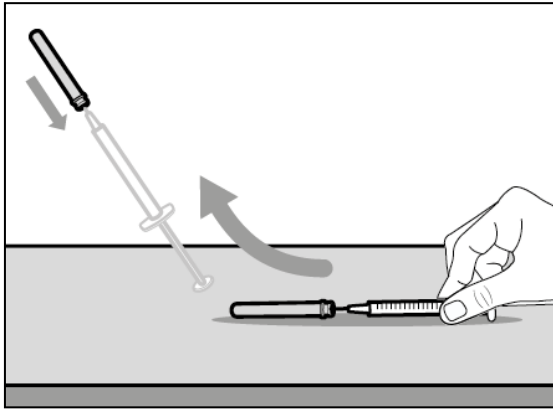
**Let op:** zorg dat u genoeg geneesmiddel in de injectiespuit heeft voor uw dosis voordat u naar de volgende stap gaat. Als u niet al het geneesmiddel kunt optrekken, zet de injectieflacon dan rechtop om het restant te kunnen bereiken.



Gebruik de opzuignaald **niet** om geneesmiddel te injecteren. Dat kan pijn doen of een bloeding veroorzaken.

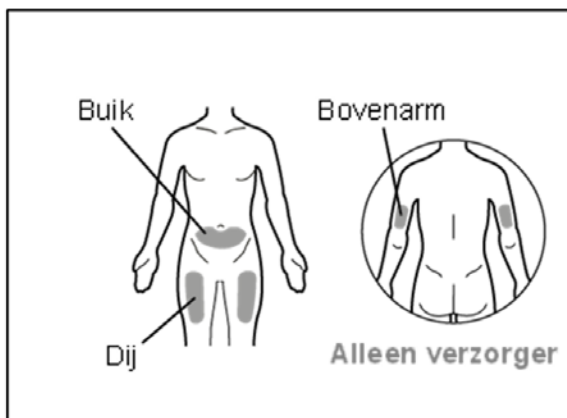
## 2. INJECTEREN

### Stap 7. Zet de beschermhuls terug op de opzuignaald



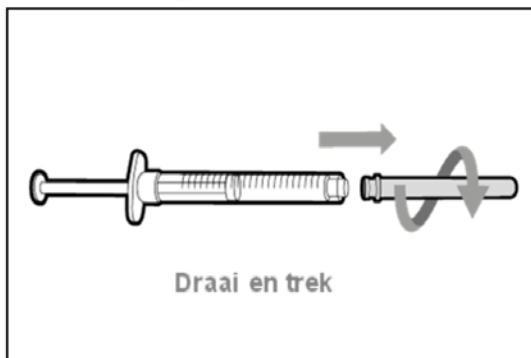
- Haal de injectiespuit en opzuignaald uit de injectieflacon.
- **Schuif met één hand** de opzuignaald in de beschermhuls en schuif deze **omhoog** om de naald te bedekken.
- Als de naald bedekt is, drukt u de beschermhuls van de opzuignaald met **één hand** in de richting van de injectiespuit goed vast om te voorkomen dat u zich per ongeluk aan de naald verwondt.

### Stap 8. De injectieplaats reinigen



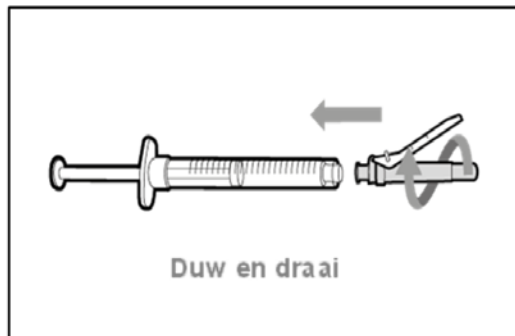
- Kies uw injectieplaats en **reinig** met een alcoholdoekje.

### Stap 9. Verwijder de gebruikte opzuignaald van de injectiespuit



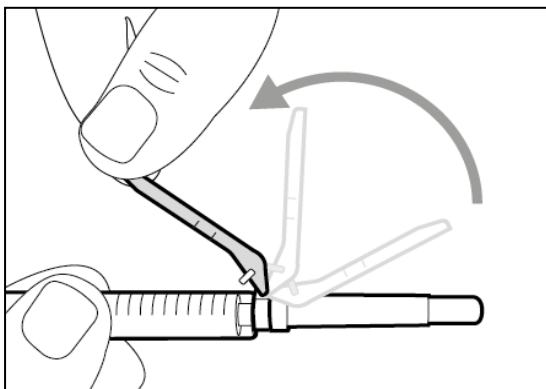
- Verwijder de gebruikte opzuignaald van de injectiespuit door hem tegen de klok in te draaien en rustig weg te trekken.
- Gooi de gebruikte opzuignaald in de naaldencontainer weg.

### Stap 10. Bevestig de injectienaald op de injectiespuit



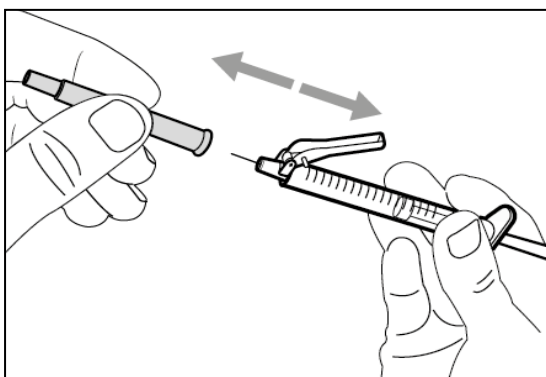
- Duw de injectienaald op de injectiespuit en draai hem met de klok mee tot deze goed vast zit.

### Stap 11. Verwijder de naaldbeschermer



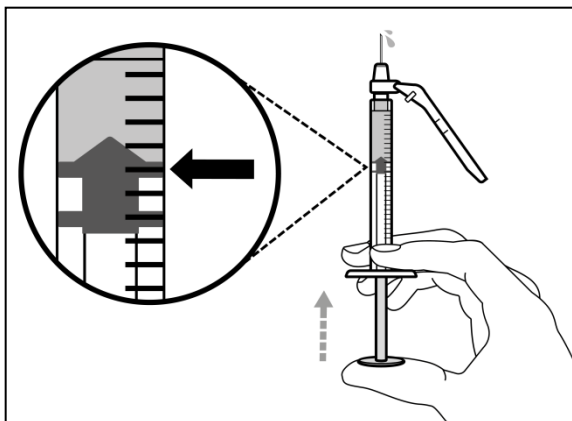
- Verwijder de naaldbeschermer van de naald, **in de richting van** de cilinder van de injectiespuit.

### Stap 12. Verwijder de beschermhuls van de injectienaald



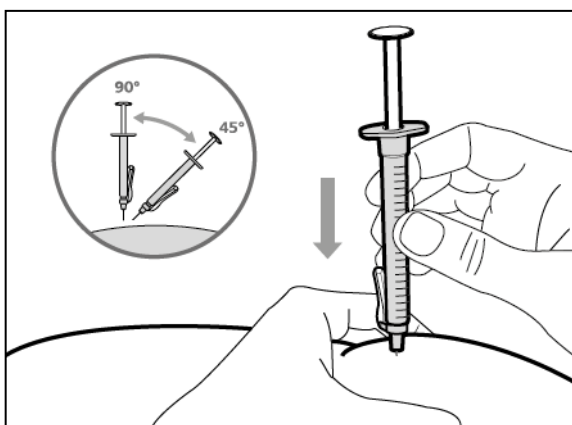
- Trek **voorzichtig** de beschermhuls van de injectienaald af, in een rechte beweging weg van de injectiespuit.
- Gooi de beschermhuls in een naaldencontainer weg.
- **Raak** de naaldpunt **niet** aan en laat deze ook nergens mee in aanraking komen.
- Als de beschermhuls eenmaal van de naald is verwijderd, moet het geneesmiddel in de injectiespuit binnen 5 minuten worden geïnjecteerd.

### Stap 13. Zet de zuiger op de voorgeschreven dosis



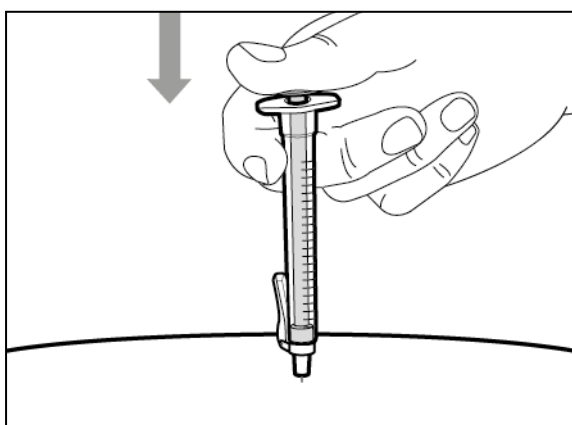
- Houd de injectiespuit met de naald omhoog gericht vast en duw de zuiger langzaam naar uw voorgeschreven dosis.
- **Controleer uw dosis;** zorg dat de bovenrand van de zuiger gelijk staat met het streepje op de injectiespuit voor uw voorgeschreven dosis.

### Stap 14. Subcutaan (onder de huid) injecteren



- Pak een huidplooi op de gekozen injectieplaats vast en breng de naald onder een hoek van **45 tot 90 graden** met een snelle, korte beweging helemaal in. **Houd de zuiger niet vast** en druk hem niet in terwijl u de naald in de huid inbrengt.
- Houd de injectiespuit in dezelfde hoek als waarin u hem heeft ingebracht en laat de huidplooi los.

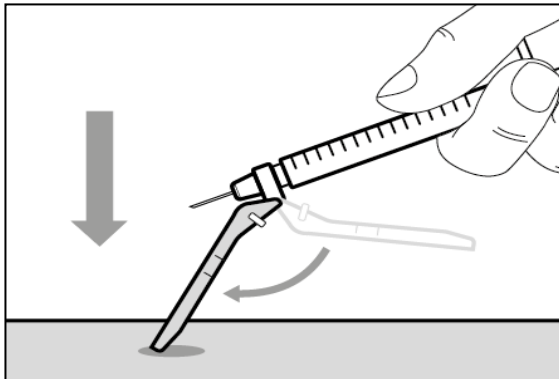
### Stap 15. Het geneesmiddel injecteren



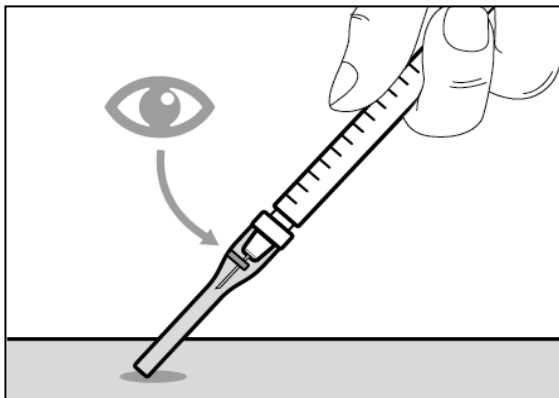
- Spuit langzaam al het geneesmiddel in door rustig de zuiger helemaal in te duwen.
- Verwijder de naald en injectiespuit uit de injectieplaats onder dezelfde hoek als waaronder deze is ingebracht.

### 3. WEGGOOIEN

#### Stap 16. Doe de naaldbeschermer terug op de naald

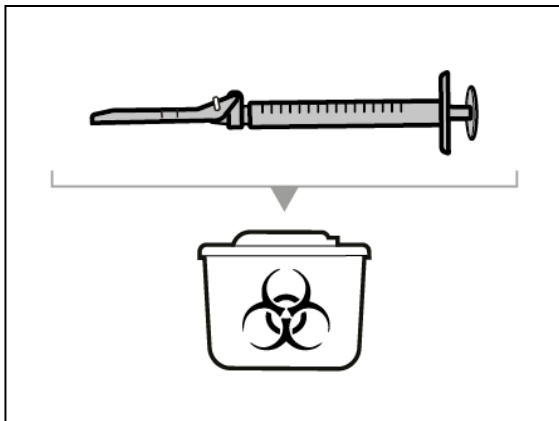


- Beweeg de naaldbeschermer 90 graden naar voren, weg van de cilinder van de injectiespuit.
- **Terwijl u de injectiespuit met één hand vasthoudt, drukt u de naaldbeschermer** met een snelle, stevige beweging tegen een vlakke ondergrond omlaag tot u een “klik” hoort.



- Als u geen klik hoort, kijk dan of de naald volledig door de naaldbeschermer wordt afgedekt.
- Houd uw vingers altijd achter de naaldbeschermer en weg van de naald.
- Verwijder de injectienaald **niet** van de injectiespuit.

### Stap 17. Gooi de injectiespuit en naald weg

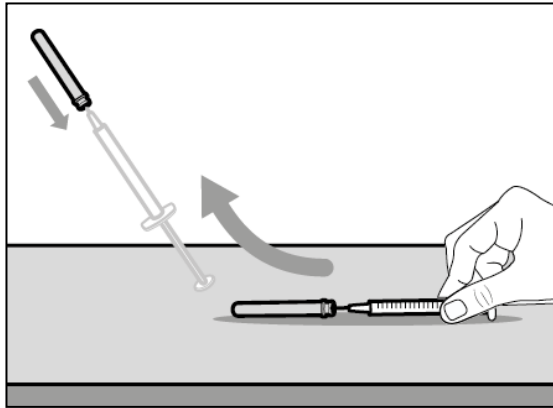


- Doe uw naalden en spuiten direct na gebruik in een naaldencontainer. Zie voor meer informatie de rubriek “Geneesmiddel en materialen afvoeren”.
- Probeer de gebruikte injectienaald **niet** van de gebruikte injectiespuit te verwijderen.
- **Zet de beschermhuls niet terug** op de injectienaald.
- **Belangrijk:** houd de naaldencontainer altijd buiten het bereik van kinderen.
- Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, beschermhulzen, injectieflacon(s), naalden en injectiespuiten weg in een naaldencontainer.

## Meerdere injectieflacons combineren

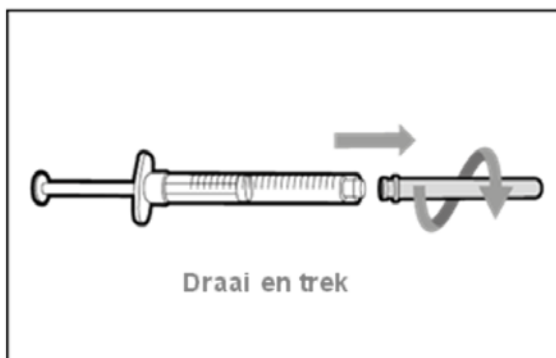
Als u voor uw voorgeschreven dosis meer dan 1 injectieflacon nodig heeft, volg dan deze stappen nadat u het geneesmiddel uit de eerste injectieflacon heeft opgezogen zoals beschreven in stap 5. U moet een nieuwe opzuignaald gebruiken voor elke injectieflacon.

### Stap A. Doe de beschermhuls terug op de opzuignaald



- Haal de injectiespuit en opzuignaald uit de eerste injectieflacon.
- **Schuif met één hand** de opzuignaald in de beschermhuls en schuif deze **omhoog** om de naald te bedekken.
- Als de naald bedekt is, drukt u de beschermhuls van de opzuignaald met **één hand** in de richting van de injectiespuit goed vast om te voorkomen dat u zich per ongeluk aan de naald verwondt.

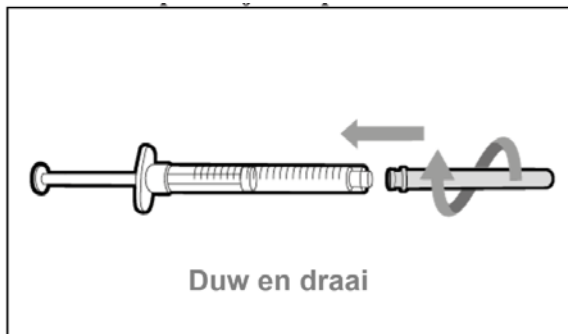
### Stap B. Verwijder de gebruikte opzuignaald van de injectiespuit



- Verwijder de gebruikte opzuignaald van de injectiespuit door hem tegen de klok in te draaien en rustig weg te trekken.
- Gooi de gebruikte opzuignaald in de naaldencontainer weg.

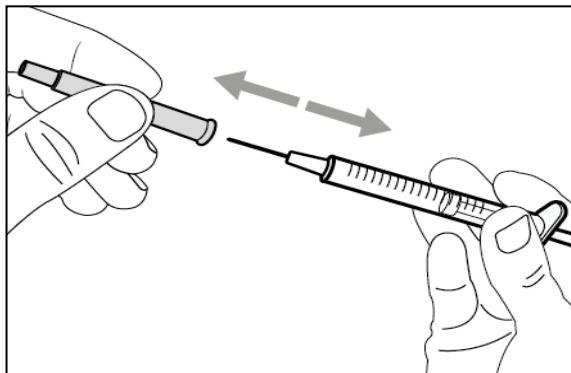


**Stap C. Bevestig een nieuwe opzuignaald met filter op de injectiespuit**



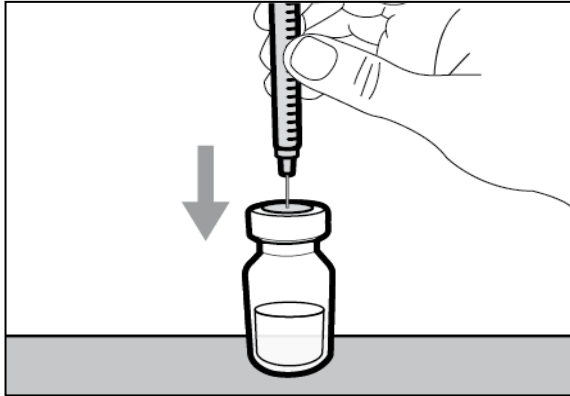
- Duw dezelfde injectiespuit op een **nieuwe** opzuignaald en draai hem met de klok mee tot deze goed vast zit.
- Trek de zuiger langzaam uit tot u wat lucht in de injectiespuit heeft opgezogen.

**Stap D. Verwijder de beschermhuls van de opzuignaald**

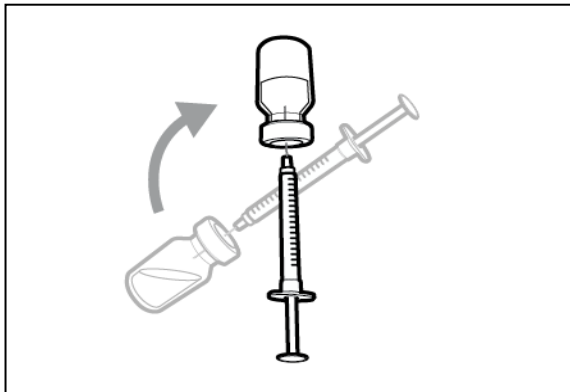


- Houd de injectiespuit bij de cilinder vast met de beschermhuls van de opzuignaald omhoog.
- Trek voorzichtig de beschermhuls van de opzuignaald af, in een rechte beweging en van uw lichaam af. **Gooi de beschermhuls niet weg.** Als u het geneesmiddel in de spuit heeft overgebracht, moet u de beschermhuls weer op de opzuignaald doen.
- **Raak de punt van de naald** niet aan.

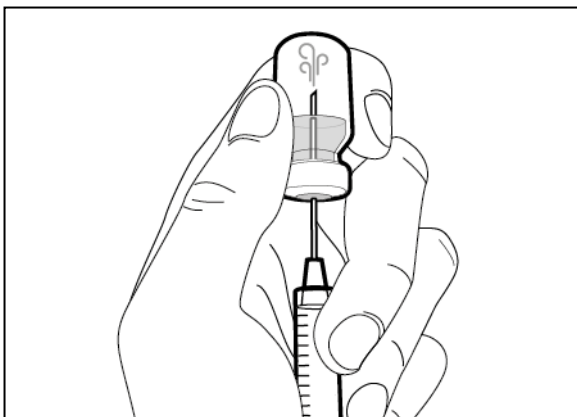
### Stap E. Injecteer lucht in de injectieflacon



- Houd de nieuwe injectieflacon op de platte ondergrond en duw de nieuwe opzuignaald en injectiespuit recht door het **midden** van de injectieflaconstop.

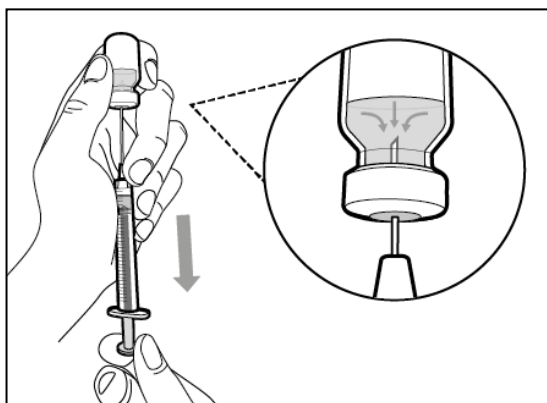


- Houd de opzuignaald in de injectieflacon en draai de injectieflacon ondersteboven.




- Houd de naald omhoog gericht en spuit de lucht uit de spuit **boven het geneesmiddel**.
- Houd uw vinger steeds op de zuiger van de injectiespuit gedrukt.
- Spuit **geen** lucht in het geneesmiddel; als u dat wel doet, kunnen er luchtbelllen of schuim in het geneesmiddel ontstaan.

### Stap F. Trek het geneesmiddel in de injectiespuit op



- Schuif de punt van de naald omlaag zodat deze **in het geneesmiddel zit**.
- Met de injectienaald naar boven wijzend, trek de zuiger **langzaam** uit om **de injectiespuit te vullen** met meer **geneesmiddel** dan u nodig heeft voor uw voorgeschreven dosis.
- **Houd de zuiger stevig** vast om ervoor te zorgen dat deze niet terug naar binnen trekt.
- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

**Let op:** zorg dat u genoeg geneesmiddel voor uw dosis in de injectiespuit heeft voordat u naar de volgende stappen gaat. Als u niet al het geneesmiddel kunt optrekken, zet de injectieflacon dan rechtop om het restant te kunnen bereiken.

 Gebruik de opzuignaald **niet** om geneesmiddel te injecteren. Dat kan pijn doen of een bloeding veroorzaken.

**Herhaal stappen A t/m F met elke volgende injectieflacon totdat u meer dan de hoeveelheid geneesmiddel nodig voor uw voorgeschreven dosis heeft. Als dat is gebeurd, houdt u de opzuignaald in de injectieflacon en gaat u terug naar Stap 6 “verwijder luchtbelletjes”. Ga verder met de volgende stappen.**

# Injectieflaconadapter met filter

Optie

(voor overbrengen van geneesmiddel vanuit injectieflacon naar de injectiespuit)



Instructies voor gebruik

Hemlibra

Injectie

Injectieflacon(s) met één dosis

U moet deze instructies voor gebruik lezen, begrijpen en opvolgen voordat u Hemlibra injecteert. Voordat u Hemlibra voor de eerste keer gebruikt, moet uw zorgverlener u laten zien hoe u het middel op de juiste manier klaarmaakt, afmeet en injecteert. Als u vragen heeft, stel deze dan aan uw zorgverlener.

## Belangrijke informatie:

**Gebruik deze aanwijzingen niet als u een opzuignaald gebruikt om Hemlibra uit de injectieflacon op te zuigen.**

**Deze instructies zijn alleen voor gebruik met de injectieflaconadapter**

- Injecteer uzelf of iemand anders **niet** tot uw zorgverlener u heeft laten zien hoe u dat moet doen.
- Controleer of de naam Hemlibra op de doos en het etiket van de injectieflacon staat.
- Lees voor het openen van de injectieflacon het etiket van de injectieflacon, om te controleren of u de juiste sterkte(s) heeft voor het toedienen van de dosis die aan u is voorgeschreven. Afhankelijk van uw dosis heeft u misschien meer dan één injectieflacon nodig om uzelf de juiste dosis toe te dienen.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos en het etiket van de injectieflacon. Gebruik de injectieflacon **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- **Gebruik de injectieflacon maar één keer.** Als u uw dosis heeft geïnjecteerd, gooit u eventueel overgebleven Hemlibra in de injectieflacon weg. Bewaar ongebruikt geneesmiddel in de injectieflacon niet voor later.
- **Gebruik alleen de injectiespuiten, injectieflaconadapters en injectienaalden die uw zorgverlener voorschrijft.**
- **Gebruik de injectiespuiten, injectieflaconadapters en injectienaalden maar één keer. Gooi alle gebruikte doppen, injectieflacon(s), injectiespuiten en naalden weg.**

- Als uw voorgeschreven dosis meer dan 2 ml is, moet u meer dan één onderhuidse injectie van Hemlibra krijgen; neem contact op met uw zorgverlener voor de instructies voor de injectie.
- U mag Hemlibra alleen onder de huid injecteren.

#### **Bewaren van injectieflacons met Hemlibra:**

- Bewaar de injectieflacon in de koelkast (2 °C tot 8 °C). **Niet** invriezen.
- Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking om het geneesmiddel tegen licht te beschermen.
- Een ongeopende injectieflacon die uit de koelkast is gehaald kan tot 7 dagen bij kamertemperatuur (onder 30 °C) worden bewaard. Nadat injectieflacons bij kamertemperatuur zijn bewaard mogen ongeopende injectieflacons in de koelkast worden teruggezet. De totale tijd buiten de koelkast en bij kamertemperatuur mag niet langer zijn dan 7 dagen.
- Gooi injectieflacons weg die langer dan 7 dagen bij kamertemperatuur zijn bewaard of bij temperaturen boven de 30 °C zijn geweest.
- Houd de injectieflacons buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Haal de injectieflacon 15 minuten vóór gebruik uit de koelkast en laat deze op kamertemperatuur komen (onder 30 °C) voordat u een injectie klaarmaakt.
- Schud de injectieflacon **niet**.

#### **Bewaren van injectieflaconadapters, naalden en injectiespuiten**

- Houd de injectieflaconadapter, injectienaald en injectiespuit droog.
- Houd de injectieflaconadapter, injectienaald en injectiespuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

#### **Controleren van het geneesmiddel en uw materialen:**

- Leg alle genoemde materialen bij elkaar om de injectie klaar te maken en toe te dienen.
- **Controleer** de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos, op het injectieflaconetiket en op de hieronder genoemde materialen. **Gebruik de injectieflacon niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Gebruik de injectieflacon **niet** als:
  - het geneesmiddel troebel, wazig of verkleurd is;
  - het geneesmiddel deeltjes bevat;
  - de dop op de stop ontbreekt.
- Controleer de materialen op beschadigingen. **Gebruik ze niet** als ze beschadigd lijken of zijn gevallen.
- Leg de materialen op een schone, goed verlichte ondergrond.

**In de doos aanwezig:**

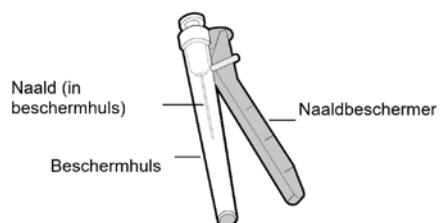
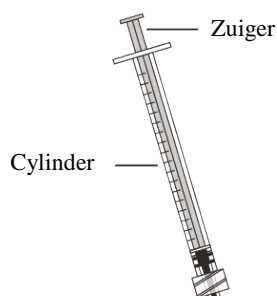
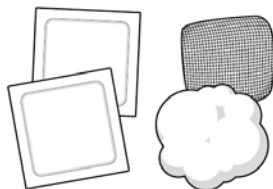


- **Injectieflacon met het geneesmiddel**



- **Hemlibra Instructies voor gebruik**

Niet in de doos  
aanwezig:



- **Alcoholdoekjes**

**Let op:** als u meer dan 1 injectieflacon nodig heeft om uw voorgeschreven dosis te injecteren, moet u voor elke injectieflacon een nieuw alcoholdoekje gebruiken.

- **Gaasje**

- **Wattenbolletje**

- **Injectieflaconadapter met filter** (om bovenop de injectieflacon te plaatsen)

**Let op:** wordt gebruikt om het geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen in de spuit. Als u meer dan 1 injectieflacon nodig heeft om uw voorgeschreven dosis te injecteren, moet u voor elke injectieflacon een nieuwe injectieflaconadapter gebruiken.

⚠ **Steek de injectienaald niet in de injectieflaconadapter.**

- **Injectiespuit met *low dead space* (LDS) zuiger**  
**Belangrijk:**

- Gebruik een 1 ml LDS injectiespuit voor injecties tot 1 ml.
- Gebruik een 2 ml of 3 ml LDS injectiespuit voor injecties van meer dan 1 ml.

- **Injectienaald met naaldbeschermer** (wordt gebruikt om geneesmiddel te injecteren).

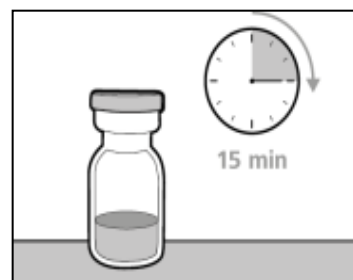
- Steek de injectienaald niet in de injectieflaconadapter en gebruik de injectienaald **niet** om het geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen.



- **Naaldencontainer**

### Vorbereiding:

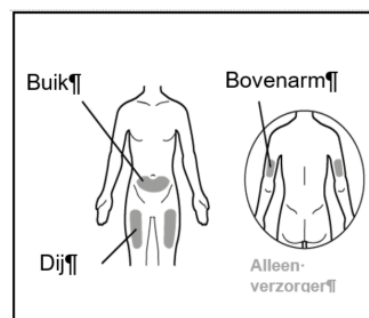
- Laat de injectieflacon(s) vóór gebruik 15 minuten op kamertemperatuur komen. Doe dat op een schone platte ondergrond, niet in direct zonlicht.
- Probeer de injectieflacon niet op een andere manier op te warmen.
- **Was uw handen** goed met water en zeep.



**Figuur A**

### Een injectieplaats kiezen en klaarmaken:

- Reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Laat de huid ongeveer 10 seconden drogen.
- Vóór de injectie het gereinigde deel **niet** aanraken, bewaaiëren of erop blazen.



**Figuur B**

### U kunt injecteren in uw:

- Dijk (voorkant en midden).
- Buik, behalve de 5 cm rond uw navel.
- Achterkant van de bovenarm (alleen als een verzorger de injectie geeft).
- Gebruik bij iedere injectie die u toedient een andere injectieplaats die ten minste 2,5 centimeter verwijderd is van het gebied dat voor elke vorige injectie is gebruikt.
- Injecteer **niet** in gebieden waar irritatie kan optreden door een riem of tailleband.
- Injecteer **niet** in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is.



### **De injectiespuit klaarmaken voor injectie:**

- Als de injectiespuit met geneesmiddel is gevuld, moet de injectie direct worden toegediend.
- Als de beschermhuls eenmaal van de injectienaald is verwijderd, moet het geneesmiddel in de spuit binnen 5 minuten onderhuids worden geïnjecteerd.
- Raak de onbedekte naalden **niet** aan en leg ze ook niet neer als de beschermhuls verwijderd is.
- Gebruik de injectienaald **niet** als de naald een oppervlakte heeft aangeraakt.
- 

### **Belangrijke informatie na de injectie:**

- **Als u bloeddruppels op de injectieplaats ziet, kunt u ten minste 10 seconden een steriel watje of gaasje tegen de injectieplaats houden tot het bloeden is gestopt.**
- Als u een blauwe plek (kleine onderhuidse bloeding) heeft, kan er ook een ijspakking zachtjes tegen de huid worden gedrukt. Als het bloeden niet stopt neem dan contact op met uw zorgverlener.
- Wrijf na injectie **niet** over de injectieplaats.

### **Geneesmiddel en materialen weggooien:**

#### **Belangrijk: houd de naaldencontainer altijd buiten het bereik van kinderen.**

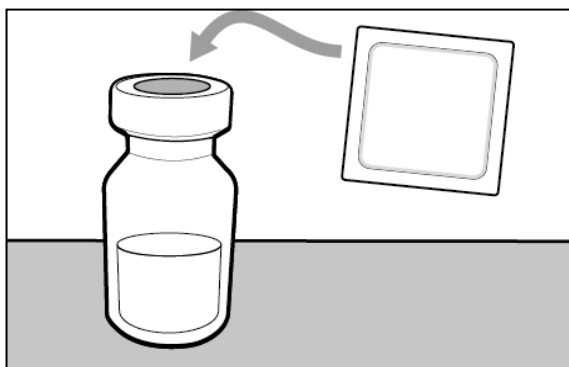
- **Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, injectieflaconadapters, injectieflacon(s), naalden en injectiespuiten weg in een naaldencontainer of in een niet-doorprikbare container.**
- Plaats uw gebruikte injectieflaconadapters, naalden en injectiespuiten direct na gebruik in een naaldencontainer. Gooi losse doppen, injectieflacons, naalden en injectiespuiten **niet** in de prullenbak.
- Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een afvalbak gebruiken die:
  - van stevig plastic gemaakt is;
  - afsluitbaar is met een goed sluitende, niet door te prikken deksel, zodat scherpe voorwerpen er niet uit kunnen komen;
  - tijdens gebruik stabiel rechtop staat;
  - niet lekt;
  - een duidelijk etiket bevat om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de bak.
- Als uw naaldencontainer bijna vol is, moet u de lokale richtlijnen volgen voor het correct afvoeren ervan.
- Gooi een gebruikte naaldencontainer **niet** in de prullenbak tenzij dat volgens de lokale voorschriften mag. Recycle uw gebruikte naaldencontainer **niet**.

## 1. VOORBEREIDING

### Stap 1. Verwijder de dop van de injectieflacon en reinig de bovenkant

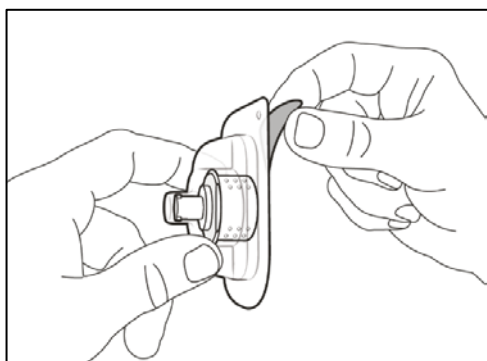


- Haal de dop van de injectieflacon(s) af.
- Gooi de dop(pen) van de injectieflacon(s) in de naaldencontainer weg.

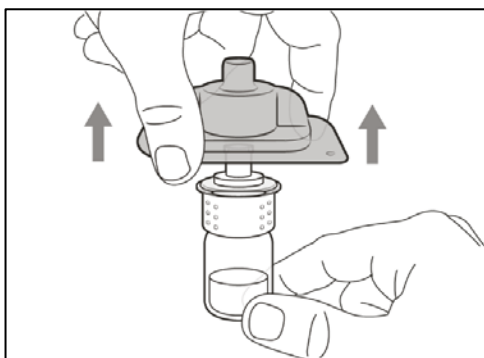
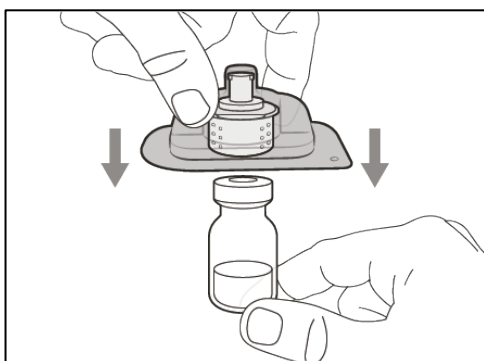


- Reinig de bovenkant van de stop van de injectieflacon(s) met een alcoholdoekje.

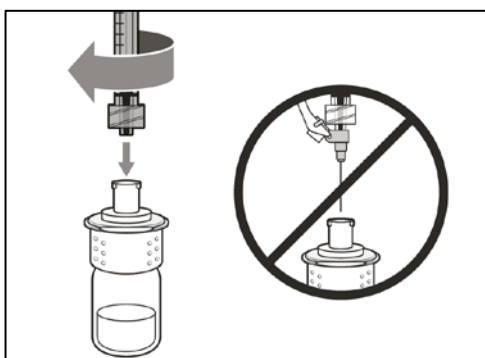
### Stap 2. Plaats de injectieflaconadapter op de injectieflacon



- Open de blisterverpakking door de achterkant los te trekken.
- ⚠ Haal de injectieflaconadapter **niet** uit de doorzichtige plastic blisterverpakking.



### Stap 3. Bevestig de injectiespuit aan de injectieflaconadapter

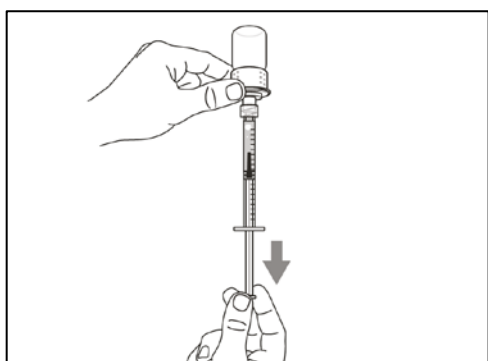
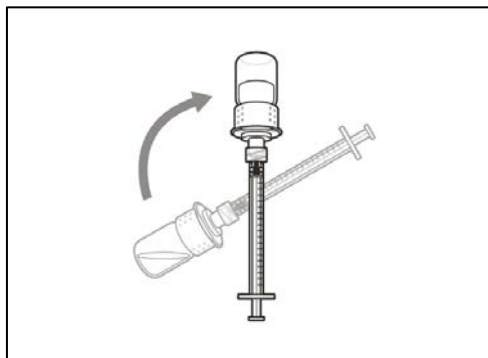


- Duw de plastic blisterverpakking met de injectieflaconadapter stevig op de nieuwe injectieflacon totdat u een “**klik**” hoort.

- Verwijder de plastic blisterverpakking en gooi deze weg.
- Raak de punt van de flaconadapter **niet** aan.

- **Verwijder de dop van de injectiespuit** (indien nodig).
- **Duw de injectiespuit op de injectieflaconadapter en draai de injectiespuit met de klok mee** totdat die helemaal vast zit.

#### Stap 4. Breng geneesmiddel over naar de injectiespuit



- Houd de injectieflaconadapter bevestigd aan de injectiespuit en draai de injectieflacon ondersteboven.

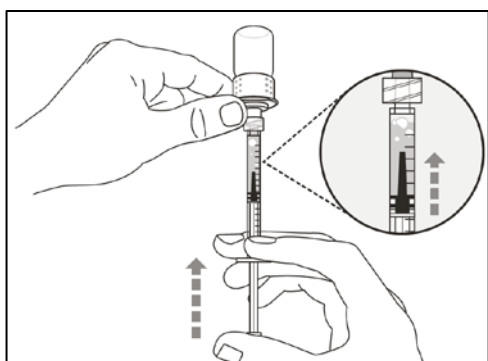
- Met de injectiespuit naar boven wijzend, trek de zuiger langzaam uit om **de injectiespuit te vullen met meer geneesmiddel** dan u nodig heeft voor uw voorgeschreven dosis.

- **Houd de zuiger stevig vast** om ervoor te zorgen dat deze niet terug naar binnen trekt.

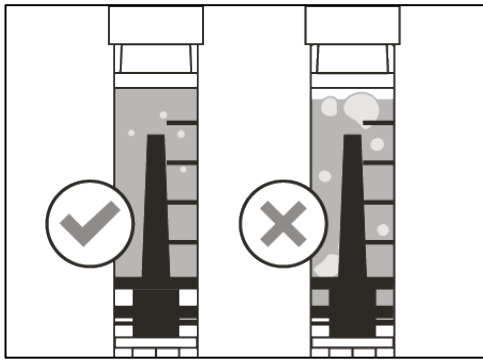
- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

**Belangrijk:** als uw voorgeschreven dosis meer is dan de hoeveelheid Hemlibra in de injectieflacon, **trek dan al het geneesmiddel op** en ga nu naar de rubriek “Meerdere injectieflacons combineren”.

#### Stap 5. Verwijderen van luchtballen



- Houd de injectieflaconadapter bevestigd aan de injectiespuit en controleer de injectiespuit op grotere luchtballen. Grote luchtballen kunnen ervoor zorgen dat u een lagere dosis krijgt.

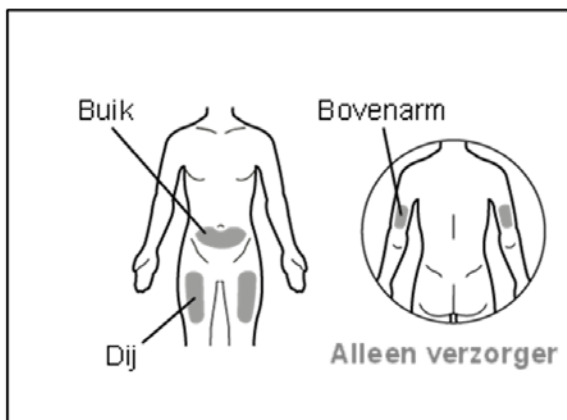


- **Verwijder de grotere luchtballen door** voorzichtig met uw vingers tegen de cilinder van de injectiespuit te **tikken** tot de luchtballen naar de bovenkant van de injectiespuit gaan. Druk de zuiger **langzaam** in om zo de luchtballen uit de injectiespuit te drukken.
- Als de hoeveelheid geneesmiddel in de injectiespuit nu uw voorgeschreven dosis of minder is, **trek** dan langzaam de zuiger naar beneden tot u **meer** heeft dan de benodigde hoeveelheid geneesmiddel voor uw **voorgeschreven dosis**.
- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.
- Herhaal de bovenstaande stappen totdat u de grote luchtballen heeft verwijderd.

**Let op:** zorg dat u genoeg geneesmiddel in de injectiespuit heeft voor uw dosis voordat u naar de volgende stap gaat.

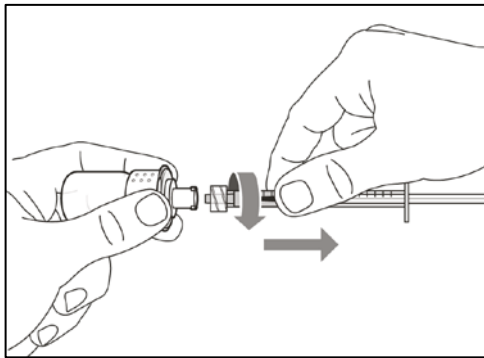
## 2. INJECTEREN

### Stap 6. De injectieplaats reinigen



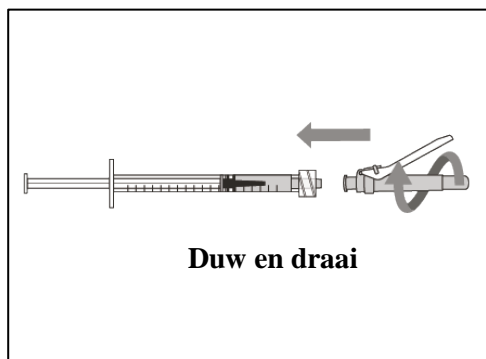
- Kies uw injectieplaats en **reinig** met een alcoholdoekje.

### Stap 7. Verwijder de injectiespuit van de injectieflaconadapter



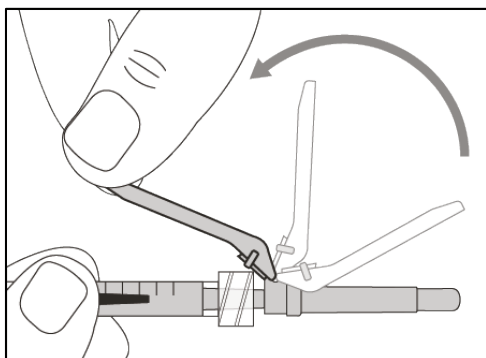
- Verwijder de injectiespuit van de injectieflaconadapter door tegen de klok in te draaien en voorzichtig te trekken.
- Gooi de gebruikte injectieflacon/injectieflaconadapter weg in een naaldencontainer.

### Stap 8. Bevestig de injectienaald op de injectiespuit



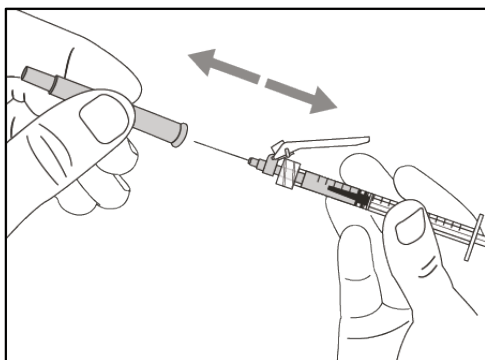
- Duw de injectienaald op de injectiespuit en draai hem met de klok mee tot deze goed vast zit.
- Steek de injectienaald **niet** in de injectieflaconadapter en gebruik de injectienaald **niet** om het geneesmiddel uit de injectieflacon op te zuigen.

### Stap 9. Verwijder de naaldbeschermer



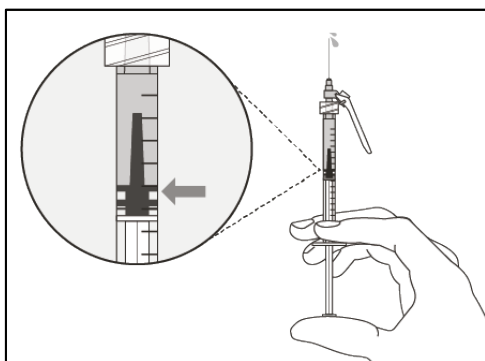
- Verwijder de naaldbeschermer van de naald, **in de richting van** de cilinder van de injectiespuit.

### Stap 10. Verwijder de beschermhuls van de injectienaald



- Trek **voorzichtig** de beschermhuls van de injectienaald, in een rechte beweging weg van de injectiespuit.
- Gooi de beschermhuls in een naaldencontainer weg.
- **Raak** de naaldpunt **niet** aan en laat deze ook nergens mee in aanraking komen.
- Als de beschermhuls eenmaal van de naald is verwijderd, moet het geneesmiddel in de injectiespuit binnen 5 minuten worden geïnjecteerd.

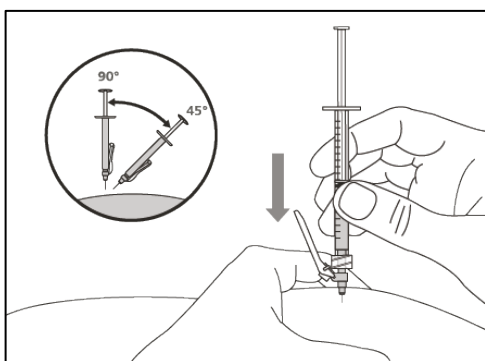
### Stap 11. Zet de zuiger op de voorgeschreven dosis



- Houd de injectiespuit met de naald omhoog gericht vast en duw de zuiger langzaam naar uw voorgeschreven dosis.

- **Controleer uw dosis**; zorg dat de bovenrand van de zuiger gelijk staat met het streepje op de injectiespuit voor uw voorgeschreven dosis.

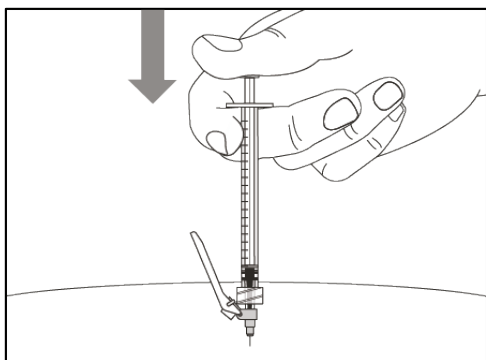
### Stap 12. Subcutaan (onder de huid) injecteren



- Pak een huidplooi op de gekozen injectieplaats vast en breng de naald onder een hoek van **45 tot 90 graden** met een snelle, korte beweging helemaal in. **Houd de zuiger niet vast** en druk hem niet in terwijl u de naald in de huid inbrengt.

- Houd de injectiespuit in dezelfde hoek als waarin u hem heeft ingebracht en laat de huidplooi los.

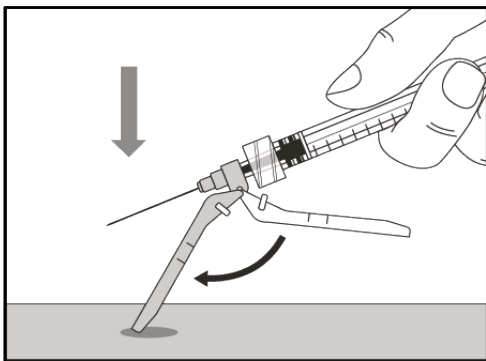
### Stap 13. Het geneesmiddel injecteren



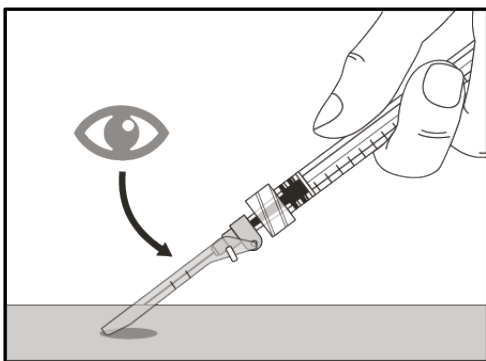
- Spuit langzaam al het geneesmiddel in door rustig de zuiger helemaal in te duwen.
- Verwijder de naald en injectiespuit uit de injectieplaats onder dezelfde hoek als waaronder deze is ingebracht.

## 3. WEGGOOIEN

### Stap 14. Doe de naaldbeschermer terug op de naald



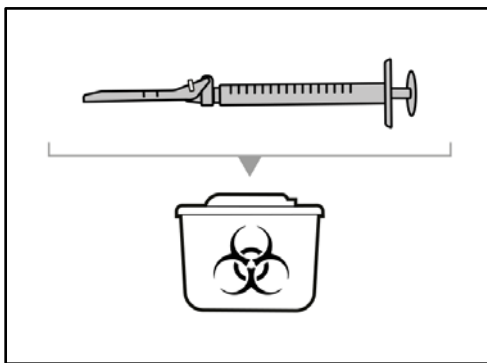
- Beweeg de naaldbeschermer 90 graden naar voren, weg van de cilinder van de injectiespuit.
- **Terwijl u de injectiespuit met één hand vasthoudt, drukt u de naaldbeschermer met een snelle, stevige beweging tegen een vlakke ondergrond omlaag tot u een “klik” hoort.**



- Als u geen klik hoort, kijk dan of de naald volledig door de naaldbeschermer wordt afgedekt.
- Houd uw vingers altijd achter de naaldbeschermer en weg van de naald.
- Verwijder de injectienaald **niet** van de injectiespuit.



### Stap 15. Gooi de injectiespuit en naald weg

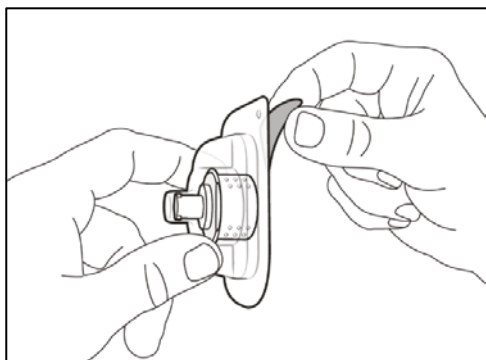


- Doe uw naalden en spuiten direct na gebruik in een naaldencontainer. Zie voor meer informatie de rubriek “Geneesmiddel en materialen afvoeren”.
- Probeer de gebruikte injectienaald **niet** van de gebruikte injectiespuit te verwijderen.
- **Zet de beschermhuls niet terug** op de injectienaald.
- **Belangrijk:** houd de naaldencontainer altijd buiten het bereik van kinderen.
- Gooi alle gebruikte injectieflacondoppen, beschermhulzen, injectieflacon(s), naalden en injectiespuiten weg in een naaldencontainer.

## Meerdere injectieflacons combineren

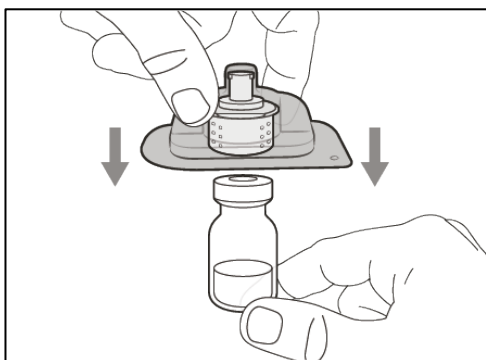
Als u voor uw voorgeschreven dosis meer dan 1 injectieflacon nodig heeft, volg dan deze stappen nadat u het geneesmiddel uit de eerste injectieflacon heeft opgezogen zoals beschreven in stap 4. U moet een nieuwe injectieflaconadapter gebruiken voor elke injectieflacon.

### Stap A. Plaats de nieuwe injectieflaconadapter op een nieuwe injectieflacon

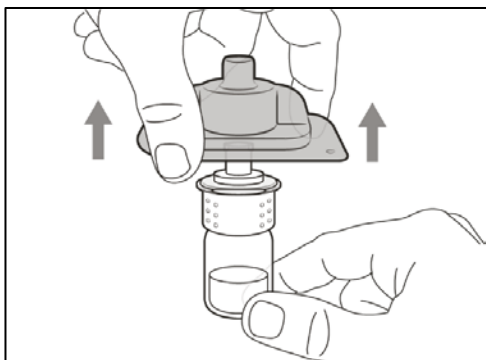


- Open de blisterverpakking door de achterkant los te trekken.

⚠ Haal de injectieflaconadapter **niet** uit de doorzichtige plastic blisterverpakking.

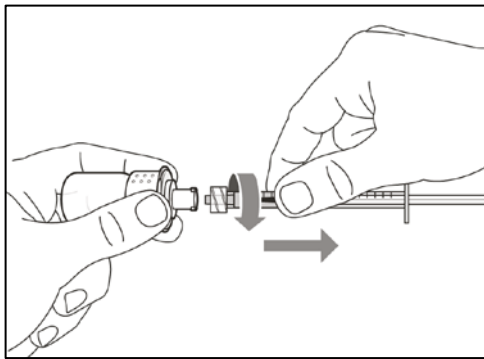


- Duw de plastic blisterverpakking met de injectieflaconadapter stevig op de nieuwe injectieflacon totdat u een “**klik**” hoort.



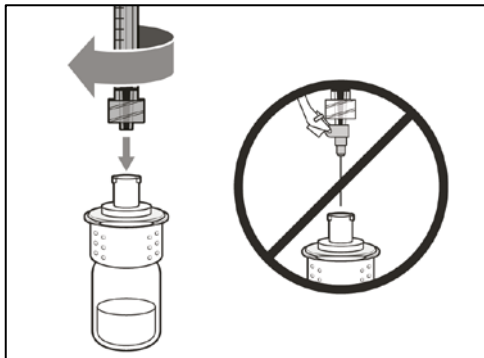
- Verwijder de plastic blisterverpakking en gooi deze weg.
- Raak de punt van de flaconadapter **niet** aan.

**Stap B. Verwijder de injectiespuit van de gebruikte injectieflaconadapter**



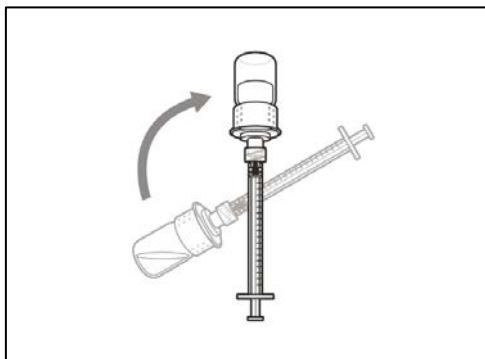
- Verwijder de injectiespuit van de gebruikte injectieflaconadapter door tegen de klok in te draaien en voorzichtig te trekken.
- Gooi de gebruikte injectieflacon/injectieflaconadapter weg in een naaldencontainer.

**Stap C. Verbind de injectiespuit aan de nieuwe injectieflaconadapter**

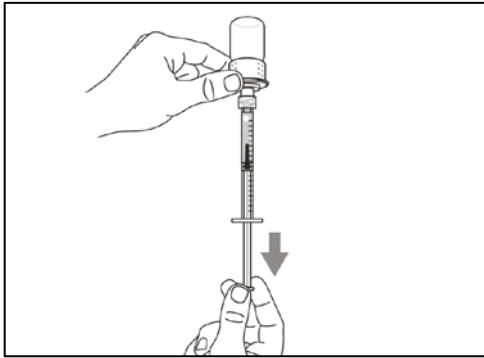


- **Duw dezelfde injectiespuit** op de volgende injectieflaconadapter en **draai** de injectiespuit **met de klok mee** totdat die helemaal vast zit.

**Stap D. Breng geneesmiddel over naar de injectiespuit**



- Houd de injectieflaconadapter bevestigd aan de injectiespuit en draai de injectieflacon ondersteboven.



- Met de injectiespuit naar boven wijzend, trek de zuiger langzaam uit om **de injectiespuit te vullen met meer geneesmiddel** dan u nodig heeft voor uw voorgeschreven dosis.

- **Houd de zuiger stevig vast** om ervoor te zorgen dat deze niet terug naar binnen trekt.

- Zorg dat u de zuiger niet uit de injectiespuit trekt.

**Let op:** zorg dat u genoeg geneesmiddel in de injectiespuit heeft voor uw dosis voordat u naar de volgende stap gaat.

**Herhaal stappen A t/m D met elke volgende injectieflacon totdat u meer dan de hoeveelheid geneesmiddel nodig voor uw voorgeschreven dosis heeft. Als dat is gebeurd, houdt u de injectieflaconadapter op de injectieflacon vast en gaat u terug naar Stap 5 “verwijder luchtbelletjes”.**

**Ga verder met de volgende stappen.**