

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält 30 mg Emicizumab*

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

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält 150 mg Emicizumab*

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

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

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

* mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Farblose bis hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern.

Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

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

Die empfohlene, als subkutane Injektion applizierte Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis).

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

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

Das Gesamtvolumen von Hemlibra zur subkutanen Injektion wird wie folgt berechnet:
 $\text{Gesamtmenge (mg) Emicizumab} \div \text{Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml)} = \text{Gesamtvolumen zu injizierendes Hemlibra (ml)}$

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

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

Beispiele:

Körpergewicht des Patienten von 60 kg:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 180 mg durch 150 mg/ml dividiert: $180 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $60 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 90 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 90 mg durch 150 mg/ml dividiert: $90 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,6 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Körpergewicht des Patienten von 16 kg:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 48 mg durch 150 mg/ml dividiert: $48 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 24 mg durch 30 mg/ml dividiert: $24 \text{ mg Emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 30 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Behandlungsdauer

Hemlibra wird als Langzeit-Prophylaxe angewendet.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Dosisanpassungen von Hemlibra werden nicht empfohlen.

Verspätete oder versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten über 75 Jahre liegen keine Daten vor.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung oder leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Emicizumab wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Perioperativer Zeitraum

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab im perioperativen Zeitraum wurden formal nicht geprüft. Sollten bei chirurgischen Eingriffen Bypassing-Präparate (z.B. aPCC und rFVIIa) benötigt werden, beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlungen zur Anwendung von Bypassing-Präparaten in Abschnitt 4.4.

Immuntoleranzinduktion (ITI)

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

Anwendung durch den Patienten und/oder die Betreuungsperson

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Mit Hemlibra und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat assoziierte thrombotische Mikroangiopathie

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

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

unter Prophylaxe mit Hemlibra ein Bypassing-Präparat benötigt, sollten die unten stehenden Dosierungsempfehlungen für Bypassing-Präparate beachtet werden.

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

Mit Hemlibra und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat assoziierte Thromboembolie

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

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

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

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

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

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

behandelnde Arzt die Risiken von TMA und Thromboembolie sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abwägen.

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

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

Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests

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

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

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

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

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

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

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

Von Emicizumab beeinflusste Ergebnisse	Von Emicizumab nicht beeinflusste Ergebnisse
- Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) - Bethesda-Assays (gerinnungsbasiert) für FVIII-Hemmkörper-Titer - aPTT-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung - aPTT-basierte aktivierte Protein-C-Resistenz (APC-R) - Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)	- Bethesda-Assays (bovin chromogen) für FVIII-Hemmkörper-Titer - Thrombinzeit (TT) - Prothrombin-Zeit(PT)-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung - Chromogen-basierte Einzelfaktor-Assays zur Bestimmung eines anderen Faktors als FVIII¹ - Immunbasierte Assays (wie ELISA, turbidimetrische Methoden) - Gentests auf Gerinnungsfaktoren (z.B. Faktor V Leiden, Prothrombin 20210)

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

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Hemlibra hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Hemlibra gemeldet wurden, waren thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und thrombotische Ereignisse einschließlich Thrombose des Sinus cavernosus (CST) sowie oberflächliche Thrombophlebitis begleitet von Hautnekrose (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Behandlung mit mindestens einer Dosis Hemlibra bei ≥ 10 % der Patienten beobachtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (19 %), Kopfschmerzen (15 %) und Arthralgie (10 %).

In den klinischen Studien brachen insgesamt 4 Patienten (2,1 %), die eine Prophylaxe mit Hemlibra erhielten, die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Diese Nebenwirkungen waren TMA,

Hautnekrose und oberflächliche Thrombophlebitis sowie Reaktionen an der Injektionsstelle.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten aus zwei klinischen Studien der Phase III (Studie BH29884 und Studie BH29992) sowie einer klinischen Studie der Phase I/II (Studie ACE002JP), in denen insgesamt 189 männliche Patienten mit Hämophilie A mindestens eine Dosis Hemlibra als Routineprophylaxe erhielten. Von den Patienten waren 94 (50 %) Erwachsene. Sieben der 189 Patienten (4 %) aus der Sicherheitspopulation waren Patienten ohne FVIII-Hemmkörper aus der klinischen Studie der Phase I/II. Die mediane Expositionsdauer in den Studien betrug 38 Wochen (Spanne: 0,8 bis 177,2 Wochen).

Nebenwirkungen aus den klinischen Studien mit Patienten unter Hemlibra werden hier nach MedDRA Systemorganklasse aufgeführt (Tabelle 2). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Hemlibra

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkungen (bevorzugte Bezeichnung, MedDRA)	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Thrombose des Sinus cavernosus	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombotische Mikroangiopathie	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Gefäßerkrankungen	Oberflächliche Thrombophlebitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautnekrose	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Häufig
	Myalgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle	Sehr häufig
	Fieber	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombotische Mikroangiopathie

Bei 1,6 % der Patienten (3/189) in den klinischen Studien und bei 8,3 % der Patienten (3/36), die mindestens eine Dosis aPCC erhielten, wurden unter Behandlung mit Emicizumab Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) gemeldet. Alle 3 TMA-Fälle ereigneten sich, nachdem eine durchschnittliche kumulative Dosis von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder mehr während eines behandlungsbedürftigen Ereignisses gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4). Diese Patienten litten unter Thrombozytopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie und akutem Nierenversagen ohne schwere Verminderung der ADAMTS-13-Aktivität.

Thrombotische Ereignisse

Bei 1,1 % der Patienten (2/189) in den klinischen Studien und bei 5,6 % der Patienten (2/36), die mindestens eine Dosis aPCC erhielten, wurden unter Behandlung mit Emicizumab schwerwiegende thrombotische Ereignisse gemeldet. Beide schwerwiegenden thrombotischen Ereignisse traten auf, nachdem eine durchschnittliche kumulative Dosis von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder mehr während eines behandlungsbedürftigen Ereignisses gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Emicizumab erhielten, erfolgten insgesamt 79 aPCC-Behandlungen; davon acht (10,1 %), bei denen eine durchschnittliche kumulative Dosis von >100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder mehr verabreicht wurde. Zwei dieser acht waren mit thrombotischen Ereignissen assoziiert und drei von acht mit TMA (Tabelle 3). Mit den übrigen aPCC-Behandlungen waren keine TMA oder thrombotischen Ereignisse assoziiert. 67,1 % der einzelnen aPCC-Behandlungen bestanden in einer Einzelinfusion < 100 E/kg.

Tabelle 3 Übersicht der aPCC-Behandlungen* in den Studien BH29884 und BH29992

Dauer der aPCC-Behandlung	Durchschnittliche kumulative Dosis von aPCC über 24 Stunden (E/kg/24 Stunden)		
	< 50	50 – 100	> 100
< 24 Stunden	6	47	13
24 – 48 Stunden	0	3	1 ^b
> 48 Stunden	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Eine einzelne aPCC-Behandlung ist definiert als sämtliche Dosen aPCC, die ein Patient aus einem beliebigen Grund erhalten hat, bis ein 36-stündiger behandlungsfreier Zeitraum eintrat.

^a Thrombotische Mikroangiopathie

^b Thrombotisches Ereignis

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden in den klinischen Studien sehr häufig gemeldet. Alle in den klinischen Studien mit Hemlibra beobachteten Fälle wurden als nicht schwerwiegend eingestuft und waren generell von leichter bis mittelschwerer Intensität. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle gingen ohne Behandlung zurück. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Erythem an der Injektionsstelle (7,4 %), Juckreiz an der Injektionsstelle (5,3 %) sowie Schmerzen an der Injektionsstelle (5,3 %).

Kinder und Jugendliche

Die untersuchte pädiatrische Population umfasst insgesamt 95 Patienten, von denen 2 (2 %) Säuglinge und Kleinkinder (im Alter von 1 Monat bis unter 2 Jahren), 55 (58 %) Kinder (im Alter von 2 bis unter 12 Jahren) und 38 (40 %) Jugendliche (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) waren.

Das Sicherheitsprofil von Hemlibra war bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen insgesamt übereinstimmend.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Hemlibra.

Symptome

Eine versehentliche Überdosis könnte zu Hyperkoagulabilität führen.

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamik

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten (im Alter von 12 und 75 Jahren) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern (Studie BH29884)

Die Prophylaxe mit Hemlibra wurde in einer randomisierten, multizentrischen, offenen klinischen Studie an 109 männlichen Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 12 bis 75 Jahren) mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern geprüft, die zuvor entweder episodisch oder prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten (aPCC und rFVIIa) behandelt worden waren. In dieser Studie erhielten die Patienten einmal wöchentlich eine Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A, C und D: 3 mg/kg einmal wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich) oder keine Prophylaxe (Arm B). Im Falle suboptimaler Wirksamkeit (d. h. ≥ 2 spontane, klinisch signifikante Blutungen) konnte die Dosis nach 24 Wochen unter Prophylaxe mit Hemlibra auf 3 mg/kg einmal wöchentlich erhöht werden. Während der Studie wurde die Erhaltungsdosis bei zwei Patienten auf 3 mg/kg einmal wöchentlich erhöht.

Dreiundfünfzig Patienten, die zuvor episodisch (bei Bedarf) mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine Prophylaxe mit

Hemlibra (Arm A) oder keine Prophylaxe (Arm B). Es erfolgte eine Stratifizierung gemäß der Blutungsrate in den vorangegangenen 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9). Patienten in Arm B konnten nach Ablauf von mindestens 24 Wochen ohne Prophylaxe auf Hemlibra umgestellt werden.

Neunundvierzig Patienten, die zuvor prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren, wurden in Arm C aufgenommen und erhielten eine Prophylaxe mit Hemlibra. Patienten, die zuvor episodisch (bei Bedarf) mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren und an einer nicht interventionellen Studie (NIS) teilgenommen hatten, jedoch nicht vor Schließung von Arm A und B in die Studie BH29884 aufgenommen werden konnten, wurden in Arm D aufgenommen und erhielten eine Prophylaxe mit Hemlibra. Diese NIS ist eine Beobachtungsstudie, die vorrangig mit dem Ziel durchgeführt wird, ausführliche klinische Daten zu Blutungsepisoden und zur Anwendung von Hämophilie-Arzneimitteln durch Hämophilie A-Patienten außerhalb interventioneller klinischer Studien zu erfassen.

Das primäre Ziel der Studie war, den Behandlungseffekt einer einmal wöchentlich verabreichten Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Arm A vs. Arm B) bei Patienten, die zuvor episodisch (bei Bedarf) mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren, bezogen auf die Anzahl von Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt werden mussten, über die Zeit (mindestens 24 Wochen oder bis zum Absetzen der Behandlung) zu beurteilen. Weitere sekundäre Studienziele des randomisierten Vergleichs der Arme A und B waren die Wirksamkeit der wöchentlichen Prophylaxe mit Hemlibra zur Reduzierung der Anzahl aller Blutungen, der spontanen Blutungen, der Gelenkblutungen und der Blutungen in Zielgelenken sowie die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten und ihres Gesundheitszustands. Die Dauer der mittleren Exposition (+SD) aller Patienten aus der Studie lag bei 21,38 Wochen (12,01). Bei den jeweiligen Behandlungsarmen lag die mittlere Expositionszeit (+ SD) bei 28,86 Wochen (8,37) in Arm A, 8,79 (3,62) in Arm B, 21,56 (11,85) in Arm C und 7,08 (3,89) in Arm D. Ein Patient aus Arm A beendete seine Teilnahme an der Studie vor Beginn der Behandlung mit Hemlibra.

Die Studie untersuchte auch die Wirksamkeit der wöchentlichen Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu zuvor eingesetzten episodischen (bei Bedarf) und prophylaktischen Bypassing-Präparaten (getrennte Vergleiche) bei Patienten, die vor der Aufnahme in diese Studie an einer NIS teilgenommen hatten (Arm A bzw. C). In diesen Vergleich wurden nur Teilnehmer der NIS eingeschlossen, weil Blutungs- und Behandlungsdaten in beiden Zeiträumen mit der gleichen Granularität erfasst wurden.

In Studie BH29884 wurden alle primären und sekundären Endpunkte erreicht (siehe unten Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4: Studie BH29884: Übersicht über die Wirksamkeit (Intent-To-Treat-Population)

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

Die Analyse der Einzelpatientendaten (intraindividuelle Analyse) ergab, dass die Prophylaxe mit Hemlibra im Vergleich zu der vor Aufnahme in diese Studie in der NIS erfassten Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten zu einer statistisch signifikanten ($p = 0,0003$) und klinisch relevanten Reduktion (79 %) der Blutungsrate behandelter Blutungen führte (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Studie BH29884: Jährliche Blutungsrate bei Prophylaxe mit Hemlibra im Intraindividuellen-Vergleich – Behandelte Blutungen (NIS-Teilnehmer)

Endpunkt	Arm C _{NIS} : vorangegangene Prophylaxe mit Bypassing-Präparat	Arm C: 1,5 mg/kg Hemlibra wöchentlich
	n = 24	n = 24
Behandelte Blutungen		
ABR (95 %-KI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% Patienten mit 0 Blutungen (95 % KI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediane ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	79 % (0,21); 0,0003	
Inzidenzquotient (Rate Ratio) und Konfidenzintervall (KI) stammt aus dem Negativ-BinomialRegressions(NBR)-Modell und <i>p</i> -Wert vom stratifizierten Wald-Test, Vergleich von ABR zwischen bestimmten Armen. Vergleichsdaten für intraindividuelle Analyse stammen aus NIS. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die an der NIS und an der Studie BH29884 teilgenommen haben. Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung. Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden. Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien. ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, RR= Inzidenzquotient (Rate Ratio); IQR = Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil		

In Studie BH29884 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) der Patienten ≥ 18 Jahre in Woche 25 anhand des Fragebogens *Haemophilia-specific Quality of Life* (Haem-A-QoL) für Erwachsene ermittelt. Die Gesamtwerte bei Studienbeginn (Mittelwert = 41,14 sowie 44,58) und körperliche Gesundheit-Subskala-Werte (Mittelwert = 52,41 sowie 57,19) waren unter Prophylaxe mit Hemlibra ähnlich wie ohne Prophylaxe. Tabelle 6 enthält eine Zusammenfassung des Vergleichs zwischen dem Arm mit Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A) und dem Arm ohne Prophylaxe (Arm B) bezogen auf den Haem-A-QoL-Gesamtwert und die Körperliche Gesundheit-Subskala nach 24 Behandlungswochen, adjustiert um die Werte bei Studienbeginn. Die wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra zeigte bei der Beurteilung in Woche 25 im Vergleich zu keiner Prophylaxe eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in den vorab festgelegten Endpunkten für den Haem-A-QoL Gesamtwert und für den Wert der körperlichen Gesundheit.

Tabelle 6: Studie BH29884: Haem-A-QoL-Werte bei Patienten ≥ 18 Jahren nach 24 Wochen

Haem-A-QoL-Werte nach 24 Wochen	Arm B: keine Prophylaxe (n = 14)	Arm A: 1,5 mg/kg Hemlibra wöchentlich (n = 25)
Gesamtwert		
Adjustierter Mittelwert	43,21	29,2
Differenz der adjustierten Mittelwerte (95 %-KI)	14,01 (5,56; 22,45)	
p-Wert	0,0019	
Körperliche Gesundheit		
Adjustierter Mittelwert	54,17	32,61
Differenz der adjustierten Mittelwerte (95 %-KI)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-Wert	0,0029	
Arm B: schließt nur den Zeitraum ohne Prophylaxe ein. Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung. Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen. Haem-A-QoL-Skalen- Bereich von 0 bis 100; niedrigere Werte bedeuten eine bessere HRQoL. Klinisch relevanter Unterschied: Gesamtwert: 7 Punkte, physische Gesundheit: 10 Punkte.		

In Studie BH29884 wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand des Fragebogens *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels* (EQ-5D-5L) beurteilt. Tabelle 7 enthält eine Zusammenfassung des Vergleichs zwischen dem Arm mit Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A) und dem Arm ohne Prophylaxe (Arm B) bezogen auf den EQ-5D-5L-Indexwert und die visuelle Analogskala nach 24 Behandlungswochen, adjustiert um die Werte bei Studienbeginn. Die Beurteilung der vorab festgelegten Endpunkte EQ-5D-5L-Indexwert und visuelle Analogskala zur Woche 25 ergab, dass die wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu keiner Prophylaxe zeigte.

Tabelle 7: Studie BH29884: EQ-5D-5L-Werte bei Patienten ≥ 12 Jahren nach 24 Wochen

EQ-5D-5L-Werte nach 24 Wochen	Arm B: keine Prophylaxe (n = 16)	Arm A: 1,5 mg/kg Hemlibra wöchentlich (n = 29)
Visuelle Analogskala		
Adjustierter Mittelwert	74,36	84,08
Differenz der adjustierten Mittelwerte (95 %-KI)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
p-Wert	0,0171	
Index-Wert		
Adjustierter Mittelwert	0,65	0,81
Differenz der adjustierten Mittelwerte (95 %-KI)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
p-Wert	0,0014	
Arm B: schließt nur den Zeitraum ohne Prophylaxe ein. Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung. Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen. Höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität. Klinisch relevanter Unterschied: VAS: 7 Punkte, Index-Wert: 0,07 Punkte.		

Kinder und Jugendliche (Patienten unter 12 Jahren oder zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht < 40 kg) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern (Studie BH29992) (Zwischenanalyse)

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

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

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 60 männliche Patienten in die Studie aufgenommen worden. Zwei Patienten waren im Alter von < 2 Jahren, 17 Patienten von 2 bis < 6 Jahren, 38 Patienten von 6 bis < 12 Jahren und 3 Patienten ≥ 12 Jahre. Insgesamt standen somit 57 Patienten im Alter von < 12 Jahren zur Auswertung der Wirksamkeit zur Verfügung. Die jährliche Blutungsrate und der prozentuale Anteil an Patienten ohne Blutungen wurde für 23 Patienten < 12 Jahren berechnet, die über mindestens 12 Wochen eine wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra erhielten (siehe Tabelle 7). Die mediane Beobachtungszeit bei diesen Patienten betrug 38,1 Wochen (Bereich: 12,7 bis 41,6 Wochen).

Die Wirksamkeitsergebnisse der Zwischenanalyse von Studie BH29992 sind unten zusammengefasst (siehe Tabellen 8 und 9). Insgesamt hatten 20 von 23 Patienten (87 %) keine behandelten Blutungen.

Bei 8 von 23 Patienten (34,8 %) traten gar keine Blutungen auf, während sie eine Prophylaxe mit Hemlibra erhielten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Studie BH29992: Zusammenfassung der Wirksamkeit (Zwischenanalyse)

Endpunkte	ABR (95 % KI) n = 23	Mediane ABR (IQR) n = 23	% 0 Blutungen (95 % KI) n = 23
Behandelte Blutungen	0,2 (0,06; 0,62)	0 (0; 0)	87 (66,4; 97,2)
Alle Blutungen	2,9 (1,75; 4,94)	1,5 (0; 4,53)	34,8 (16,4; 57,3)
Behandelte Spontanblutungen	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Behandelte Gelenkblutungen	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Behandelte Blutungen in Zielgelenken	Nicht schätzbar*	0 (0; 0)	100 (85,2; 100)

*Es wurden keine behandelten Blutungen in Zielgelenken berichtet

ABR = jährliche Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; IQR = Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil

Die intraindividuelle Analyse zeigte, dass die wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra nach mindestens 12-wöchiger Behandlung bei 13 pädiatrischen Patienten zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion (99 %) der Rate der behandelten Blutungen im Vergleich zur Blutungsrate, die während der NIS vor Aufnahme in diese Studie ermittelt wurde, führte.

Tabelle 9 Studie BH29992: Jährliche Blutungsrate für die Prophylaxe mit Hemlibra Intraindivueller Vergleich bei Kindern < 12 Jahren (Zwischenauswertung) – behandelte Blutungen (NIS Patienten)

Endpunkt	Vorherige Bypassing-Präparat-Behandlung* (n = 13)	Prophylaxe mit Hemlibra (n = 13)
Behandelte Blutungen		
ABR (95 % KI)	17,2 (12,38; 23,76)	0,2 (0,06; 0,76)
% Reduktion RR (95 % KI)	99% 0,01 (0,004; 0,044)	
% Patienten mit 0 Blutungen (95 % KI)	7,7 (0,2; 36)	84,6 (54,6; 98,1)
Median ABR (IQR)	14,3 (11,02; 24,35)	0 (0; 0)

ABR = jährliche Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio)

* Vorherige prophylaktische Behandlung bei 12 Patienten; vorherige episodische (bei Bedarf) Behandlung bei einem Studienteilnehmer

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

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, die Möglichkeit einer Immunreaktion. In den klinischen Studien wurden insgesamt 189 Patienten auf Antikörper gegen Emicizumab getestet. Bei 4 Patienten (2,1 %) aus den Phase I/II-

Studien war das Ergebnis des Tests auf Antikörper gegen Emicizumab positiv; in allen Fällen waren es nicht-neutralisierende Antikörper.

Die Daten geben die Zahl der Patienten wider, deren Testergebnisse auf Basis eines Enzym-Immunassay (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) als positiv auf Antikörper gegen Emicizumab eingestuft wurden. Die Ergebnisse von Immunogenitätstests können von mehreren Faktoren beeinflusst werden. Hierzu gehören die Sensitivität und Spezifität des Tests, die Probenhandhabung, der Zeitpunkt der Probenentnahme, die Begleitmedikation und die zugrunde liegende Erkrankung. Aus diesen Gründen kann der Vergleich einer Inzidenz von Antikörpern gegen Emicizumab mit einer Inzidenz von Antikörpern gegen andere Produkte irreführend sein.

Bei klinischen Anzeichen für einen Verlust der Wirksamkeit sollte eine Änderung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Hemlibra eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung eines hereditären Faktor-VIII-Mangels gewährt (zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

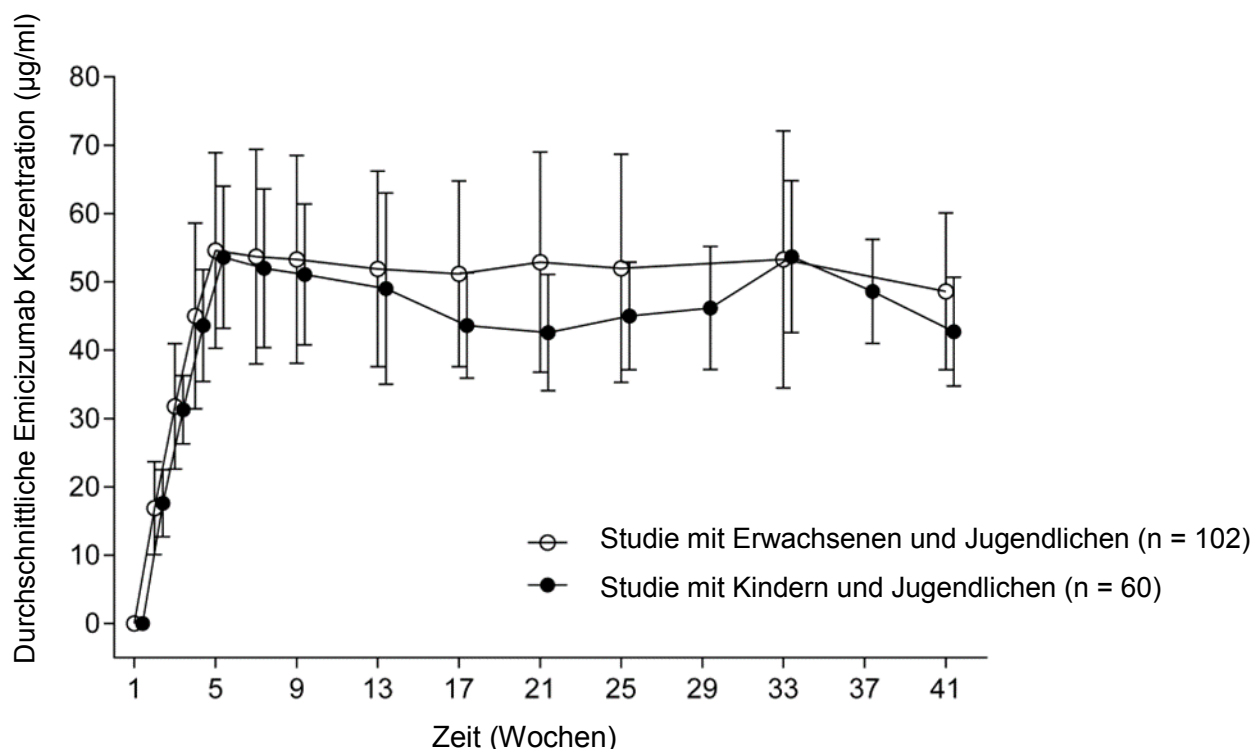
Die Pharmakokinetik von Emicizumab wurde mittels nicht-kompartimenteller Analyse gesunder Teilnehmer und mittels einer populationspharmakokinetischen Analyse eines Datenstamms von 141 Patienten mit Hämophilie A ermittelt.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit Hämophilie A betrug die Resorptionshalbwertszeit 1,7 Tage.

Nach mehreren subkutanen Injektionen von 3 mg/kg einmal wöchentlich über die ersten 4 Wochen bei Patienten mit Hämophilie A stiegen die mittleren ($\pm$ SD) Talkonzentrationen von Emicizumab im Plasma bis auf $54,6 \pm 14,3$ $\mu\text{g/ml}$ in Woche 5. Danach konnten Talkonzentrationen im Plasma von circa 50 $\mu\text{g/ml}$ mit einer wöchentlichen Dosis von 1,5 mg/kg aufrechterhalten werden (Abbildung 1).

Abbildung 1: Studie BH29884 (Erwachsene und Jugendliche) und BH29992 (Kinder und Jugendliche): Mittlere Talkonzentrationen von Emicizumab im Plasma ($\mu\text{g/ml}$)



Die prädiktiven Mittelwerte ($\pm\text{SD}$) für C_{Tal} und C_{max} im Steady State betrugen $52,2 \pm 13,5 \mu\text{g/ml}$ bzw. $56,5 \pm 13,5 \mu\text{g/ml}$. Das Verhältnis der Mittelwerte ($\pm\text{SD}$) für C_{max} und C_{Tal} im Steady State betrug $1,07 \pm 0,03$.

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

Verteilung

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

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) wurde anhand der Populations-PK-Analyse geschätzt und beträgt nach mehreren subkutanen Dosen von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A $11,4 \text{ l}$.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Nach mehreren subkutanen Injektionen bei Patienten mit Hämophilie A betrug die scheinbare Clearance 0,244 l/Tag und die scheinbare Eliminations-Halbwertszeit lag bei 27,8 Tagen.

Dosislinearität

Subkutan verabreichtes Emicizumab zeigte bei Patienten mit Hämophilie A eine dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Dosisbereich von 0,3 mg/kg bis 3 mg/kg einmal wöchentlich.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Emicizumab wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht, die 59 Kinder (unter 12 Jahren) und 38 Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit Hämophilie A umfasste. Eine zusätzliche deskriptive Analyse der pharmakokinetischen Daten aus Studie BH29992 wurde bei zwei Kleinkindern (1 Monat bis < 2 Jahre), 55 Kindern (≥ 2 Jahre bis < 12 Jahre) und 3 Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) durchgeführt. Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Emicizumab bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Emicizumab wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht, die 3 Teilnehmer im Alter von 65 Jahren oder älter umfasste (kein Teilnehmer war älter als 75 Jahre). Die Clearance nimmt mit höherem Alter zu, aber es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Emicizumab bei Teilnehmern im Alter von < 65 Jahren und Teilnehmern im Alter von ≥ 65 Jahren beobachtet.

Bevölkerungsgruppe

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

Nierenfunktionsstörung

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab wurden nicht spezifisch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung geprüft. Zur Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Zur Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Leichte Nierenfunktionsstörungen hatten keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Emicizumab.

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

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine gezielten Studien zur Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Emicizumab durchgeführt. Die meisten Patienten mit Hämophilie A in der populationspharmakokinetischen Analyse hatten eine normale Leberfunktion (Bilirubin und AST

$\leq$ ULN, n = 113) oder eine leichte Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\leq$ ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $< 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN und beliebige AST, n = 17). Eine leichte Leberfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Emicizumab (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab wurden nicht spezifisch bei Patienten mit Leberfunktionsstörung geprüft. Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung wurden in die klinischen Studien eingeschlossen. Zur Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Fertilität

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

Teratogenität

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Arginin
L-Histidin
L-Asparaginsäure
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

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

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

Durchstochene Flasche und befüllte Spritze

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Lagerungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

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

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Nicht schütteln.

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

Es werden eine Einmal-Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche zu entnehmen und subkutan zu injizieren (siehe Empfehlungen weiter unten).

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

Wenn mehrere Durchstechflaschen von Hemlibra in einer Spritze kombiniert werden, siehe „Gebrauchsanleitung“. Es dürfen keine unterschiedlichen Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) miteinander kombiniert werden, wenn mehrere Durchstechflaschen zur Anwendung der verschriebenen Dosis benötigt werden.

1-ml-Einmal-Spritze

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

2- bis 3-ml-Einmal-Spritze

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

Transfernadel

Kriterien: Edelstahl mit Luer-Lok™-Anschluss, 18G, Länge 35 mm (1½“), vorzugsweise halbstumpfe Spitze.

Injektionsnadel

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
1211 Wien
Österreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

● **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Patientenpass

• Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal sollte folgende wesentliche Elemente enthalten:

- Kurze Einleitung zu Emicizumab (chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation)
- Wichtige Sicherheitsinformationen (z.B. Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, wenn zutreffend) zu den folgenden Ereignissen, die mit der Anwendung von Hemlibra in Verbindung stehen:
 - Thromboembolische Ereignisse, die mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) in

- Verbindung stehen,
 - Thrombotische Mikroangiopathie, in Verbindung mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aPCC,
 - Lebensbedrohliche Blutungen aufgrund von Misinterpretationen der Standardgerinnungstests (nicht zuverlässig bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden).
 - Anwendungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Bypassing-Präparaten und Emicizumab, einschließlich der folgenden Informationen:
 - Die Behandlung mit prophylaktischen Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Emicizumab beendet werden;
 - Der Arzt sollte mit allen Patienten und/oder Betreuungspersonen die genaue Dosis und den Anwendungsplan von Bypassing-Präparaten besprechen, falls diese bei Bedarf während einer Prophylaxe mit Emicizumab eingesetzt werden;
 - Emicizumab erhöht das Gerinnungspotenzial des Patienten. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparats, in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten, angepasst werden muss;
 - Bei Anwendung jeglicher Gerinnungsmittel (aPCC, rFVIIa, FVIII usw.) sollte die Blutung überprüft werden, bevor weitere Dosen gegeben werden;
 - Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Therapieoptionen/-alternativen zur Verfügung, und die Dosierungsempfehlungen zu aPCC sollten eingehalten werden, wenn aPCC die einzige Therapieoption ist.
 - Wenn eine Behandlung mit aPCC in Betracht gezogen wird, muss der behandelnde Arzt die Risiken von TMA und Thromboembolie sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abwägen.
 - Informationen zur Interferenz von Emicizumab bei bestimmten Laborgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit im Emicizumab-Setting beeinflussen und Warnhinweise, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII—Hemmkörpertiter zu messen.
 - Informationen zu Assays und Methoden, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden und verwendet werden können, um Koagulationsparameter während der Behandlung zu überwachen, mit spezifischer Beachtung des chromogenen Faktor-VIII-Aktivitäts-Tests;
 - Auflistung der Labortests, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden;
 - Erinnerung, dass alle Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden einen Patientenpass ausgehändigt bekommen sollten und angewiesen werden, diesen jederzeit mit sich zu führen und allen anderen Ärzten und medizinischen Fachkräften, von denen sie behandelt werden, und auch dem Laborpersonal, das die Blutgerinnungstests durchführt, vorzuzeigen;
 - Erinnerung, alle Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Emicizumab in Verbindung stehen, zu melden.
- **Der Patientenpass** sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:
 - Anweisung an Patienten, den Patientenpass zu jeder Zeit, einschließlich Notfallsituationen, bei sich zu tragen und ihn bei Arztbesuchen, Klinikaufenthalten, gegenüber Pflegepersonal, Laborpersonal oder Apothekern vorzuzeigen, um über ihre Behandlung mit Emicizumab und die Risiken zu informieren;
 - Information über schwerwiegende, lebensbedrohliche thromboembolische Ereignisse oder Ereignisse thrombotischer Mikroangiopathie, die bei gleichzeitiger Anwendung mit Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) bei Patienten unter Prophylaxe mit Emicizumab beobachtet wurden;

- Anweisung zur gleichzeitigen Anwendung von Bypassing-Präparaten und Emicizumab und Dosierungsempfehlungen für Patienten, die eine Behandlung mit Bypassing-Präparaten im perioperativen Setting benötigen;
- Warnhinweis zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Laborgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit beeinflussen und Information, dass Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, nicht von Emicizumab beeinflusst werden und zur Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden können, mit spezifischen Aspekten für chromogene FVIII-Assays;
- Kontaktinformationen des Facharztes, der dem Patienten Emicizumab verschrieben hat.

Das Trainingsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen sollte folgende Elemente enthalten:

- Packungsbeilage
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- **Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen** sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:
 - Was ist Emicizumab, wie wurde Emicizumab untersucht, und wie wird Emicizumab angewendet;
 - Warnhinweis zu den Risiken, die bei der gleichzeitigen Anwendung von Bypassing-Präparaten und Hemlibra bestehen und Hinweis, bei Erhalt von aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC), während ihnen Hemlibra verschrieben wurde oder sie Hemlibra erhalten, dies mit ihrem Arzt zu besprechen;
 - Beschreibung der Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsbedenken und Erinnerung an die Bedeutung, die Anwendung von Hemlibra und aPCC umgehend zu beenden und ihren behandelnden Arzt zu informieren, wenn folgende Symptome auftreten:
 - Zerstörung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie)
 - Blutgerinnsel (Thromboembolie)
 - Information, dass ihnen ein Patientenpass ausgehändigt werden sollte und Erinnerung, diesen immer bei sich zu tragen und dem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, von dem sie behandelt werden;
 - Information zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Blutgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit beeinflussen und zur Bedeutung, den Patientenpass dem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, von dem sie behandelt werden und dem Laborpersonal, das die Blutgerinnungstests durchführt;
 - Erinnerung, jegliche Nebenwirkungen an ihren behandelnden Arzt zu melden.

Das Trainingsmaterial für Laborpersonal sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für Laborpersonal
- **Der Leitfaden für Laborpersonal** sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:
 - Chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation von Emicizumab
 - Informationen zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Laborgerinnungstests, die während der Prophylaxe mit Emicizumab die Zuverlässigkeit beeinflussen und den zugrundeliegenden hämostatischen Zustand des Patienten nicht korrekt widerspiegeln. Warnhinweis, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII—Hemmkörpertiter zu messen;

- Informationen zu Assays und Methoden, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden und verwendet werden können, um Koagulationsparameter während der Behandlung zu überwachen, mit spezifischer Beachtung des chromogenen Faktor-VIII-Aktivitäts-Tests;
- Auflistung der Labortests, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden;
- Empfehlung, dass der Laborverantwortliche sich an den behandelnden Arzt wenden sollte, um abnormale Testergebnisse zu besprechen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
30 mg/1 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

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

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

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

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

hemlibra 30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

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

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
60 mg/0,4 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

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

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

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

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

hemlibra 60 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

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

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 mg/0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
105 mg/0,7 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

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

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

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

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

hemlibra 105 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

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

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

105 mg/0,7 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche
150 mg/1 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nicht schütteln

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

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

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

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1271/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

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

hemlibra 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

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

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung
Emicizumab
Zur subkutanen Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung Emicizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Hemlibra und wofür wird es angewendet?

Was ist Hemlibra?

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

Wofür wird Hemlibra angewendet?

Hemlibra ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A in allen Altersgruppen angewendet wird, die Faktor VIII-Hemmkörper entwickelt haben.

Das Arzneimittel beugt Blutungen vor oder verringert die Anzahl der Blutungsereignisse bei Menschen mit dieser Erkrankung. Hämophilie A ist eine Erbkrankheit, die durch das Fehlen von Faktor VIII, einer wichtigen Substanz, die dafür benötigt wird, dass das Blut gerinnt und Blutungen gestoppt werden, verursacht wird.

Wie wirkt Hemlibra?

Patienten mit Hämophilie A werden normalerweise mit Infusionen (Tropf) einer Faktor VIII-Ersatzsubstanz behandelt. Manche Patienten entwickeln jedoch Faktor VIII-Hemmkörper (Antikörper gegen Faktor VIII), die die Wirkung der Faktor VIII-Ersatzsubstanz hemmen. Da sich die Struktur von

Hemlibra jedoch von der Struktur des Faktor VIII unterscheidet, wird Hemlibra durch Faktor VIII-Hemmkörper nicht beeinträchtigt.

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

Hemlibra darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

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

Kinder unter 1 Jahr

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

Anwendung von Hemlibra zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Laboruntersuchungen

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist Hemlibra anzuwenden?

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

Ein Arzt, der für die Versorgung von Patienten mit Hämophilie ausgebildet ist, wird Ihre Behandlung mit Hemlibra einleiten. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Anwendung aufzeichnen

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

Welche Dosis ist anzuwenden?

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

- Woche 1 bis 4: Die Dosis beträgt 3 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts und ist einmal wöchentlich zu injizieren.
- Ab Woche 5: Die Dosis beträgt 1,5 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts und ist einmal wöchentlich zu injizieren.

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

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

Wie wird Hemlibra angewendet?

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

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

In welche Körperstelle wird Hemlibra injiziert?

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

Verwendung von Spritzen und Nadeln

- Es werden eine Spritze, eine TransfERNadel und eine Injektionsnadel benötigt, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufzuziehen und unter die Haut zu injizieren.

- Spritzen, Transfernadeln und Injektionsnadeln gehören nicht zum Lieferumfang dieser Packung. Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 6 unter „Was Sie für die Anwendung von Hemlibra benötigen und nicht in dieser Packung finden“.
- Verwenden Sie für jede Injektion immer eine neue Injektionsnadel und entsorgen Sie die Injektionsnadel nach einmaligem Gebrauch.
- Verwenden Sie eine 1-ml-Spritze für eine Injektion von bis zu 1 ml Hemlibra Lösung.
- Verwenden Sie eine 2- bis 3-ml-Spritze für eine Injektion von mehr als 1 ml und bis zu 2 ml Hemlibra Lösung.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Hemlibra kann bei Jugendlichen und Kindern aller Altersstufen angewendet werden.

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

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

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

Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra vergessen haben

- Wenn Sie die geplante wöchentliche Injektion vergessen haben, holen Sie die versäumte Dosis so bald wie möglich vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis nach. Machen Sie dann wie üblich mit der Injektion einmal wöchentlich weiter. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen nach Anwendung von aPCC während der Behandlung mit Hemlibra

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

- **Vernichtung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie):**
 - Verwirrtheit, Schwäche, Schwellung von Armen und Beinen, Gelbfärbung von Haut und Augen, unspezifische Bauch- oder Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder vermindertes Wasserlassen – diese Symptome können Zeichen für eine thrombotische Mikroangiopathie sein.

- **Blutgerinnsel (Thromboembolie)**
 - Schwellung, Wärme, Schmerzen oder Rötung – diese Symptome können Zeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene sein, die sich nahe an der Hautoberfläche befindet.
 - Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl im Gesicht, Augenschmerzen oder -schwellung, Sehstörungen – diese Symptome können Zeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene hinter Ihrem Auge sein.
 - Schwarzfärbung der Haut – dieses Symptom kann ein Zeichen für eine schwere Hautgewebeschädigung sein.

Andere Nebenwirkungen bei der Anwendung von Hemlibra

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

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

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Durchfall
- Vernichtung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutgerinnsel in einer Vene hinter dem Auge
- Schwere Hautgewebeschädigung (Hautnekrose)
- Blutgerinnsel in einer Vene in der Nähe der Hautoberfläche (oberflächliche Thrombophlebitis)

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Hemlibra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hemlibra enthält

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

Wie Hemlibra aussieht und Inhalt der Packung

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

Jede Packung Hemlibra enthält 1 Durchstechflasche aus Glas.

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

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

Spritzen

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

Nadeln

- **Transfernadel:** Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, Größe 18G, Länge 35 mm (1½“), vorzugsweise halbstumpfe Spitze **und**
- **Injektionsnadel:** Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, Größe 26G, Länge vorzugsweise 9 mm (3/8“) oder maximal 13 mm (1/2“), vorzugsweise einschließlich Nadelschutzsystem.

Inhaber der Zulassung

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
A-1211 Wien
Österreich

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Frankreich

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche 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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im XXXX

Weitere Informationsquellen

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

7. Gebrauchsanleitung

Gebrauchsanleitung Hemlibra Injektion Einzeldosis-Durchstechflasche(n)

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

Wichtige Information:

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

Aufbewahrung von Hemlibra Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln:

- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Originalumkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche, Nadeln und Spritzen für Kinder unzugänglich auf. Lagern Sie die Durchstechflasche im Kühlschrank.
- **Nicht einfrieren.**
- Durchstechflasche **nicht schütteln**.

- Nehmen Sie die Durchstechflasche 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank und lassen Sie die Lösung Raumtemperatur (unter 30 °C) annehmen, bevor Sie mit der Vorbereitung der Injektion beginnen.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Die gesamte Aufbewahrungszeit des Arzneimittels außerhalb des Kühlschranks und bei Raumtemperatur darf 7 Tage nicht überschreiten.
- Entsorgen Sie Durchstechflaschen, die länger als 7 Tage bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen über 30 °C aufbewahrt wurden.
- Halten Sie Transfernadel, Injektionsnadel und Spritze trocken.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial überprüfen

- Tragen Sie alle unten genannten Verbrauchsmaterialien zusammen, um die Injektion vorzubereiten und zu verabreichen.
- **Überprüfen** Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton, dem Etikett der Durchstechflasche und auf den unten genannten Verbrauchsmaterialien. **Verwenden Sie die Produkte nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

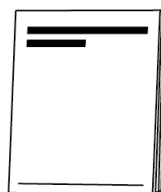
Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn:

- das Arzneimittel trüb oder verfärbt aussieht.
- das Arzneimittel Schwebeteilchen enthält.
- die Kappe auf dem Gummistopfen fehlt.
- Überprüfen Sie die Verbrauchsmaterialien auf Beschädigung. **Verwenden Sie die Produkte nicht**, wenn sie beschädigt erscheinen oder zu Boden gefallen sind.
- Legen Sie die Verbrauchsmaterialien auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Oberfläche.

IM UMKARTON
ENTHALTEN:

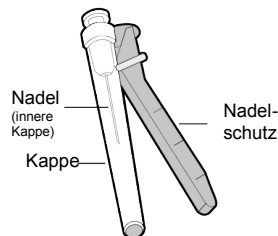
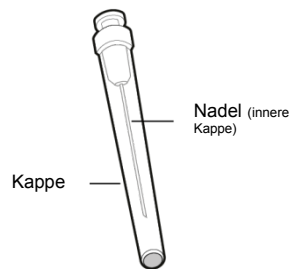
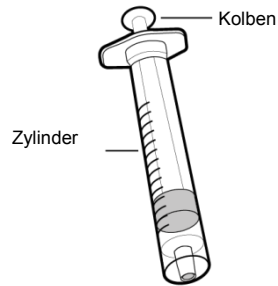
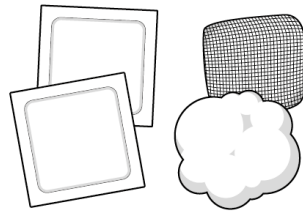


- **Durchstechflasche mit Arzneimittel**



- **Gebrauchsanleitung**

NICHT IM
UMKARTON
ENTHALTEN:



- **Alkoholtupfer**

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

- **Verbandsmull**

- **Wattepad**

- **Spritze**

Hinweis: Für Injektionen bis zu 1 ml verwenden Sie eine **1-ml-Einmal-Spritze**.

Für Injektionen zwischen 1 ml und 2 ml verwenden Sie eine **2-ml- oder 3-ml-Einmal-Spritze**.

- **18G Transfernadel**

Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche eine neue Transfernadel verwenden. Verwenden Sie die Transfernadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels.

- **26G Injektionsnadel mit Nadelschutzsystem**

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

- **Kanülensammelbox**

Vorbereitung:

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

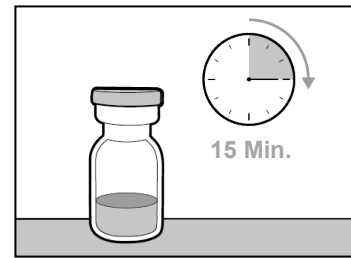


Abbildung A

Injektionsstelle wählen und vorbereiten

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

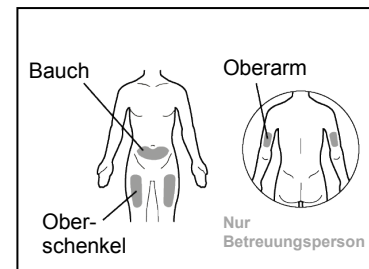


Abbildung B

Für die Injektion können Sie folgende Stellen nutzen:

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

Spritze für die Injektion vorbereiten

- Berühren Sie keine ausgepackten Nadeln und legen Sie sie nicht auf einer Oberfläche ab, nachdem die Schutzhülse entfernt wurde.
- Die Injektion muss unverzüglich gegeben werden, nachdem die Spritze aufgezogen wurde.
- Nachdem Sie die Sicherheitskappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten unter die Haut injiziert werden. Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn die Nadel irgendeine Fläche berührt hat.
- **Entsorgen Sie alle gebrauchten Durchstechflaschen, Nadeln, Nadelkappen oder Sicherheitskappen sowie gebrauchten Spritzen in einer durchstechersicheren Kanülensammelbox.**

Wichtige Information nach der Injektion

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

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen

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

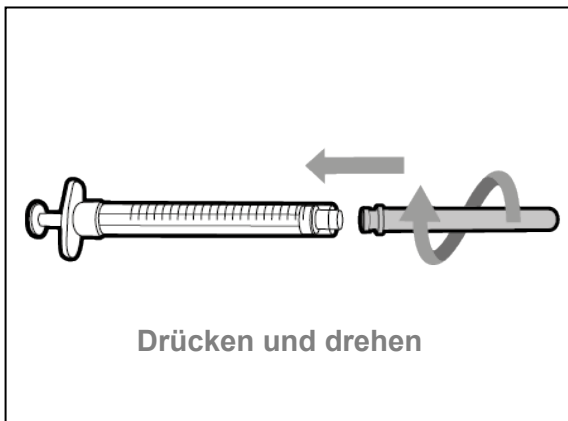
- Entsorgen Sie gebrauchte Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Werfen Sie Spritzen und Nadeln keinesfalls in den Haushaltsabfall.
- Wenn Sie keine Kanülensammelbox haben, verwenden Sie einen Behälter:
 - der dicke Kunststoffwände hat
 - der sich mit einem durchstichfesten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

Schritt 1. Kappe von der Durchstechflasche abnehmen und Oberteil reinigen

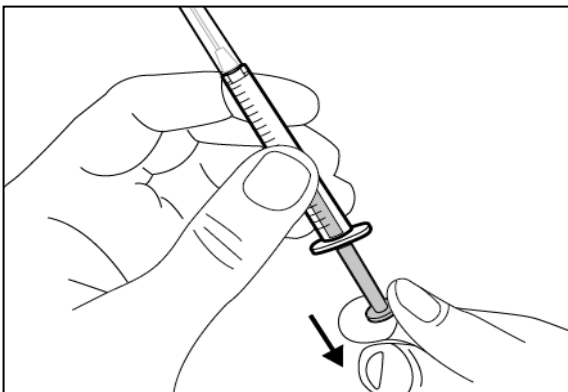


- Nehmen Sie die Kappe(n) von der/den Durchstechflasche(n) ab.
- Wischen Sie die Oberfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche(n) mit einem Reinigungstupfer ab.
- Entsorgen Sie die Kappe(n) in einer Kanülensammelbox.

Schritt 2. Transfernadel auf die Spritze aufsetzen

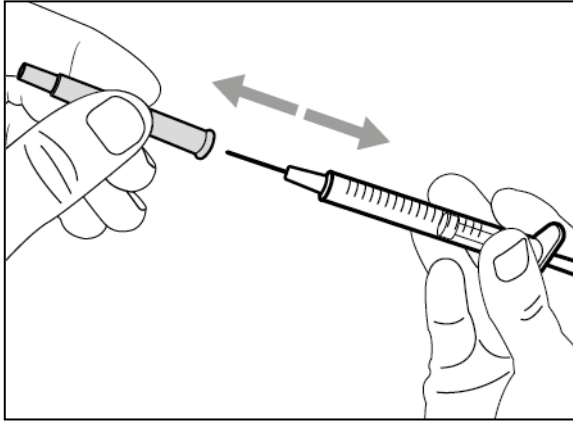


- **Setzen Sie die Transfernadel** auf die Spritze auf und drücken und **drehen Sie sie im Uhrzeigersinn**, bis sie vollständig einrastet.



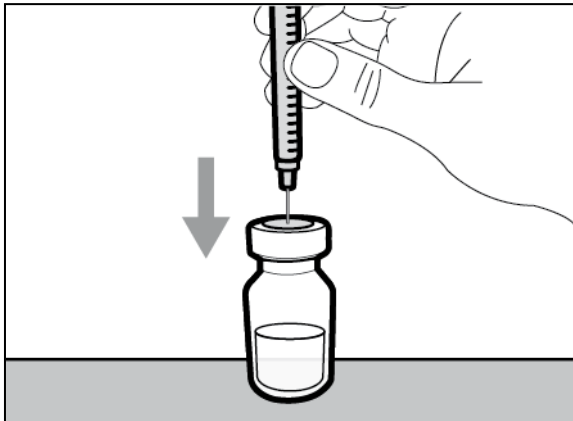
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um Luft in der gleichen Menge wie der verordneten Dosis in die Spritze einzuziehen.

Schritt 3. Kappe von der Transfernadel abziehen

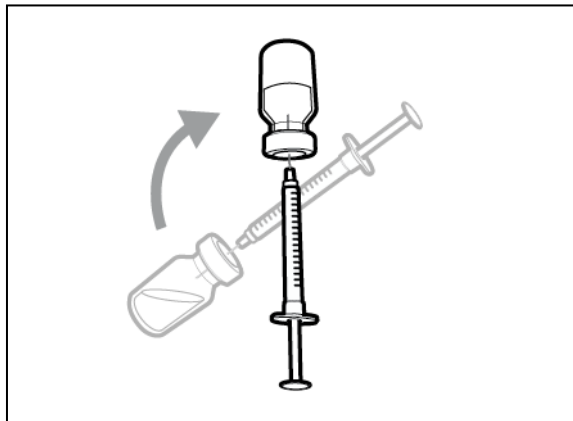


- Halten Sie die Spritze so am Zylinder fest, dass die Transfernadel nach oben zeigt.
- Ziehen Sie die Kappe vorsichtig senkrecht und vom Körper weg von der Transfernadel ab. **Werfen Sie die Kappe nicht weg. Legen Sie die Kappe der Transfernadel auf einer sauberen, ebenen Oberfläche ab.** Sie brauchen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

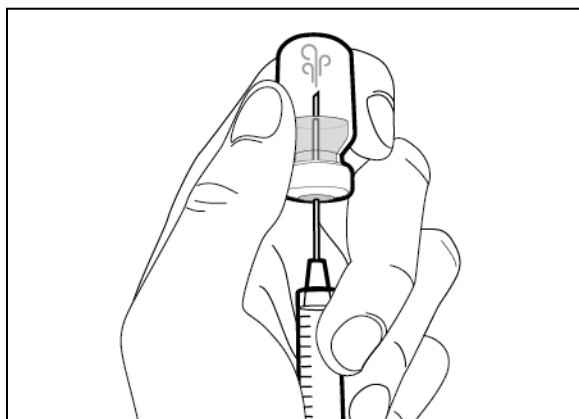
Schritt 4. Luft in die Durchstechflasche injizieren



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

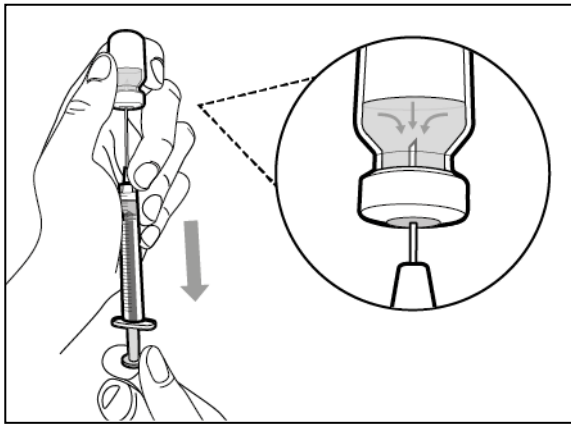


- Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und drehen Sie diese auf den Kopf.



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

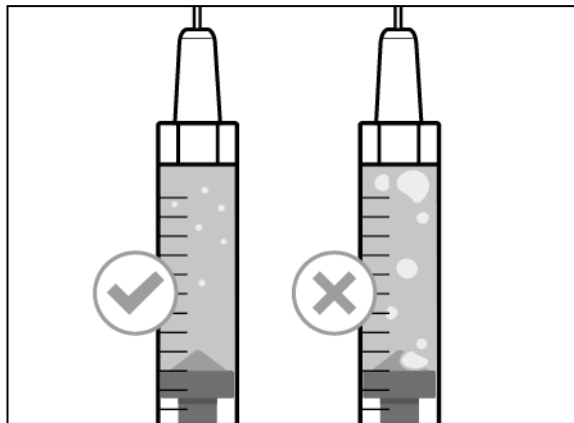
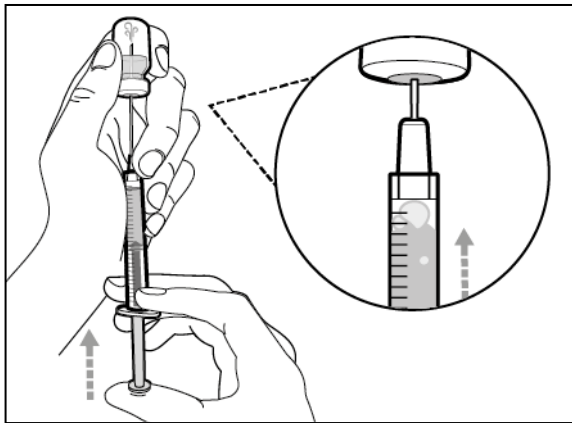
Schritt 5. Arzneimittel in die Spritze übertragen



- Ziehen Sie die Spitze der Nadel zurück, bis sie sich **innerhalb des Arzneimittels** befindet.
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück und füllen Sie die Spritze mit einer größeren Menge des Arzneimittels als der verordneten Dosis.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

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

Schritt 6. Luftblasen entfernen



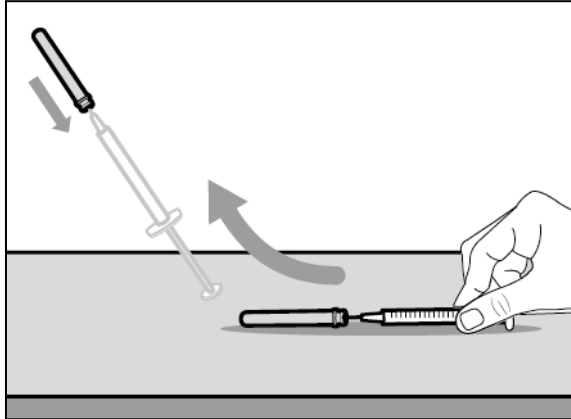
- Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und prüfen Sie die Spritze auf größere Luftblasen. Bei großen Luftblasen könnte eine zu geringe Dosis verabreicht werden.
- **Entfernen Sie größere Luftblasen**, indem Sie mit dem Finger vorsichtig gegen den Spritzenzylinder **klopfen**, bis die Luftblasen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

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



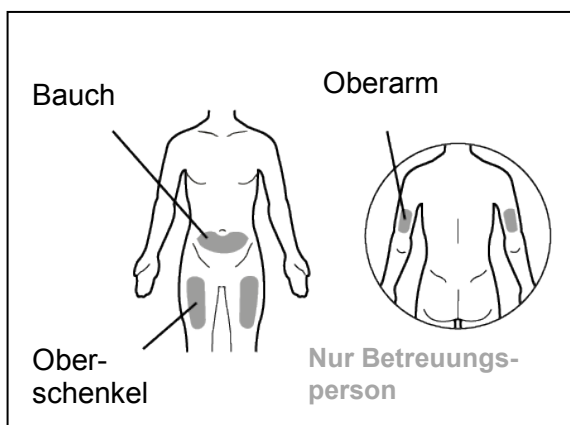
Verwenden Sie die Transfernadel nicht zur Injektion des Arzneimittels, da dies zu Schmerzen und Blutungen führen kann.

Schritt 7. Kappe auf die Transfernadel aufsetzen



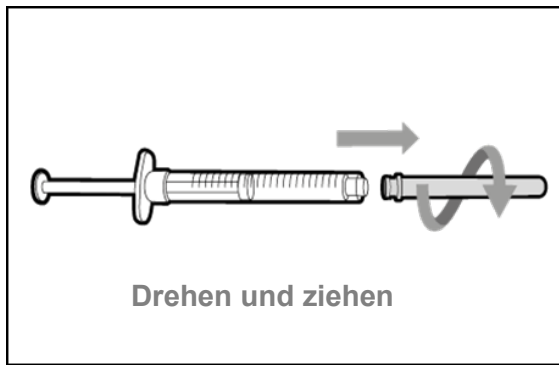
- Ziehen Sie die Spritze mit der Transfernadel aus der Durchstechflasche.
- **Schieben** Sie die Transfernadel **mit einer Hand** in die Kappe und **drehen Sie die Nadel zum Aufsetzen der Kappe nach oben**.
- Nachdem die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die Kappe der Transfernadel **mit einer Hand** auf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

Schritt 8. Injektionsstelle reinigen



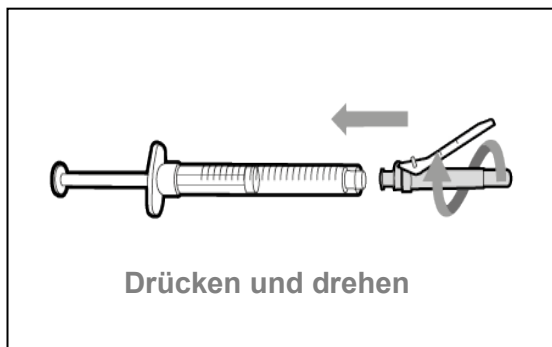
- Wählen Sie die Injektionsstelle und reinigen Sie sie mit einem Reinigungstupfer.

Schritt 9. Transfernadel abnehmen



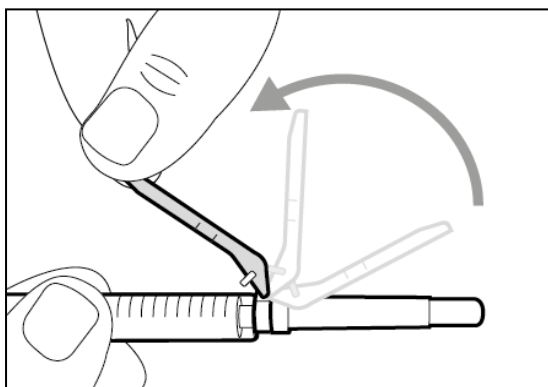
- Nehmen Sie die Transfernadel von der Spritze ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig abziehen.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Transfernadel in einer Kanülensammelbox.

Schritt 10. Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen



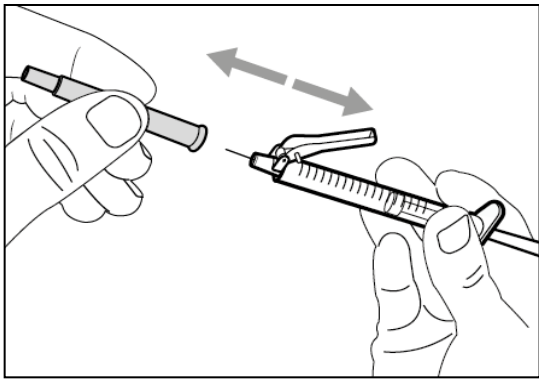
- Setzen Sie die Injektionsnadel auf die Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.

Schritt 11. Nadelschutz zurückziehen



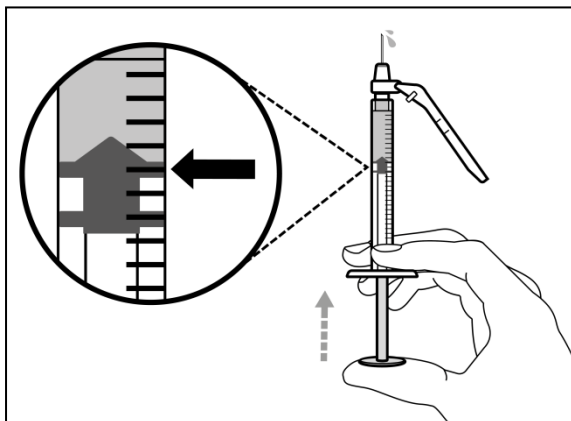
- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg **in Richtung** des Spritzenzylinders.

Schritt 12. Kappe von der Injektionsnadel abnehmen



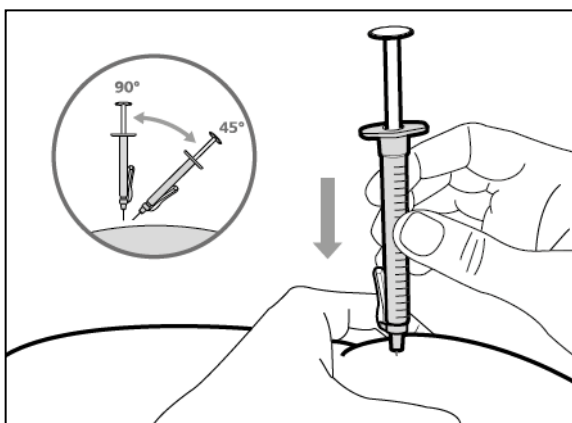
- Ziehen Sie die Kappe der Injektionsnadel vorsichtig von der Spritze ab.
- Entsorgen Sie die Kappe in einer Kanülensammelbox.
- **Berühren Sie die Nadelspitze nicht** und achten Sie darauf, dass die Spitze nicht in Kontakt mit Oberflächen kommt.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen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

Schritt 13. Kolben auf verordnete Dosis einstellen



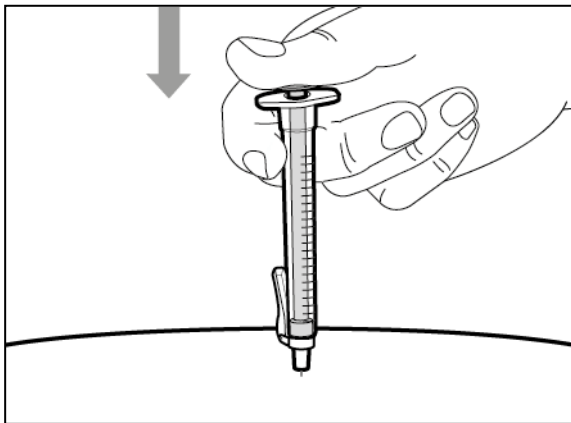
- Drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze, um die verordnete Dosis einzustellen.
- Achten Sie darauf, dass sich der obere Rand des Kolbens genau auf der Markierung der Spritze entsprechend Ihrer verordneten Dosis befindet.

Schritt 14. Subkutane Injektion (unter die Haut)



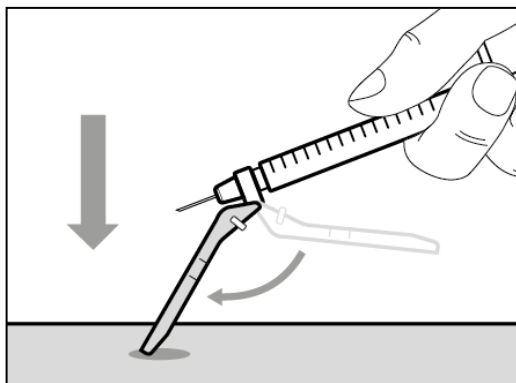
- Bilden Sie eine Hautfalte an der gewählten Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel vollständig in einem **Winkel von 45° bis 90°** rasch ein. Halten Sie die Spritze während des Einstechens **nicht** am Kolben fest und drücken Sie diesen nicht herunter.
- Halten Sie die Spritze in dieser Position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

Schritt 15. Arzneimittel injizieren

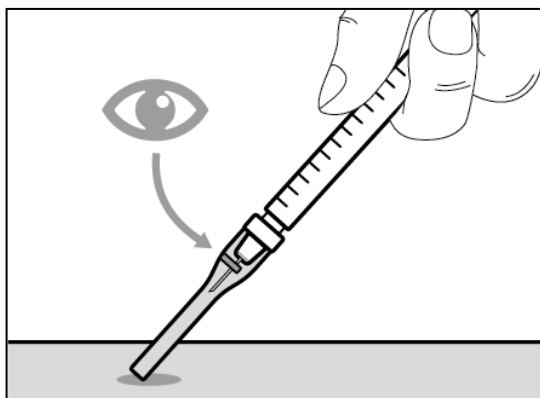


- Drücken Sie den Kolben vorsichtig komplett herunter und injizieren Sie langsam das gesamte Arzneimittel.
- Ziehen Sie die Nadel und die Spritze im gleichen Winkel aus der Injektionsstelle heraus, wie Sie sie eingeführt haben.

Schritt 16. Nadel mit Nadelschutz abdecken

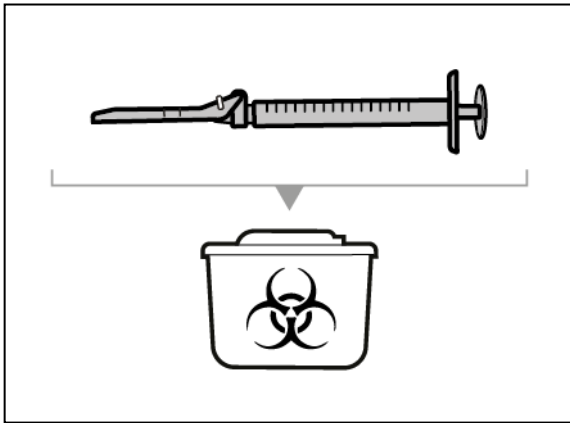


- Klappen Sie den Nadelschutz um 90° vom Spritzenzylinder weg.
- Halten Sie die Spritze in einer Hand und **drücken Sie den Nadelschutz** mit einer schnellen, kräftigen Bewegung gegen eine ebene Fläche, bis es „Klick“ macht.



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

Schritt 17. Spritze und Nadel entsorgen

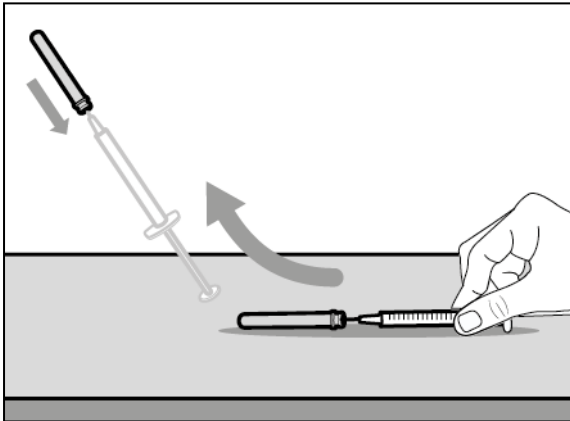


- Entsorgen Sie benutzte Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen“.
- Ziehen Sie die gebrauchte Injektionsnadel **nicht** von der Spritze ab.
- Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Injektionsnadel auf.
- **Wichtig:** Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.

Durchstechflaschen kombinieren

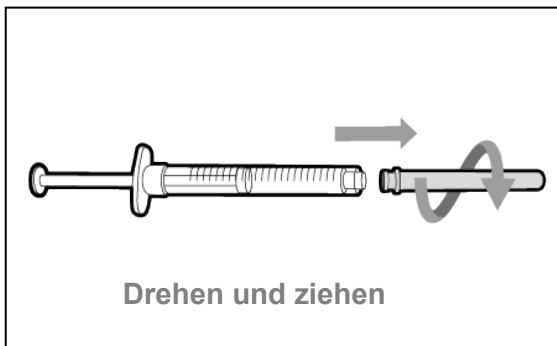
Wenn Sie mehr als 1 Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis anzuwenden, führen Sie die folgenden Schritte aus, nachdem Sie das Arzneimittel aus der ersten Durchstechflasche aufgezogen haben:

Schritt A. Kappe auf die Transfernadel aufsetzen



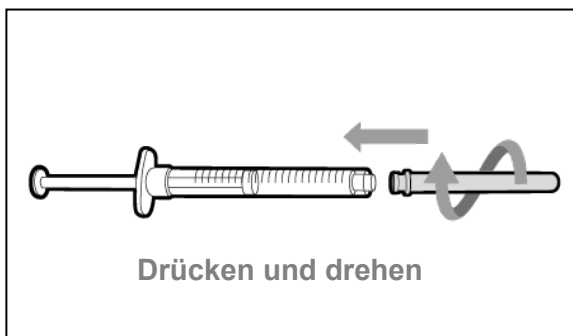
- Ziehen Sie die Spritze mit der Transfernadel aus der ersten Durchstechflasche.
- Schieben Sie die Transfernadel **mit einer Hand** in die Kappe und **drehen Sie die Nadel zum Aufsetzen der Kappe nach oben**.
- Nachdem die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die Kappe der Transfernadel **mit einer Hand**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

Schritt B. Transfernadel abnehmen



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

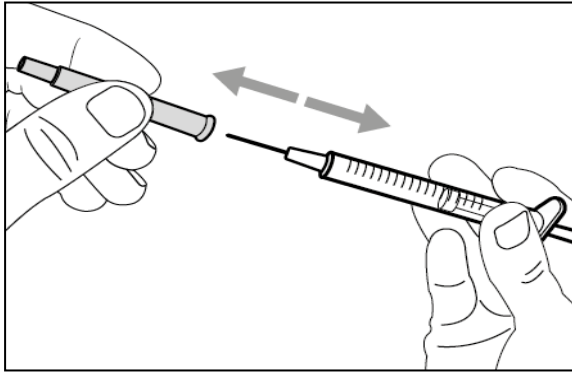
Schritt C. Neue Transfernadel auf die Spritze aufsetzen



Hinweis: Sie müssen jedes Mal eine neue Transfernadel auf die Spritze aufsetzen, wenn Sie das Arzneimittel aus einer neuen Durchstechflasche entnehmen.

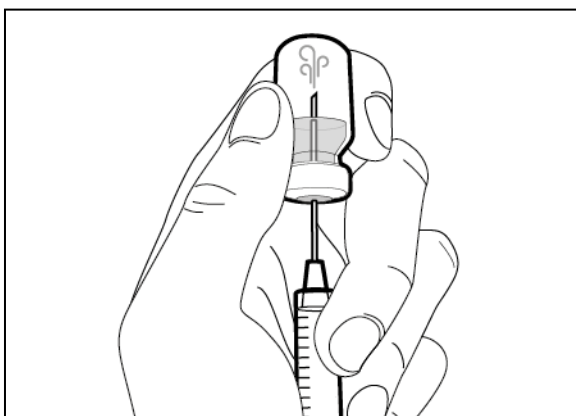
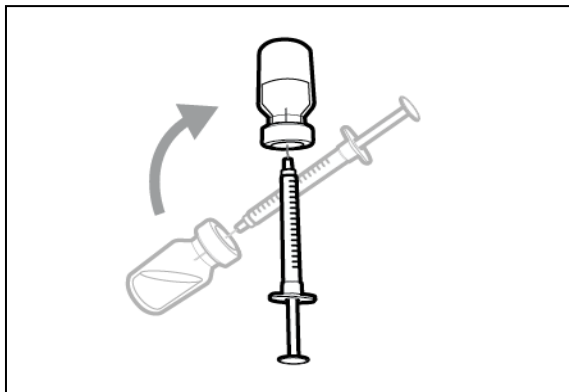
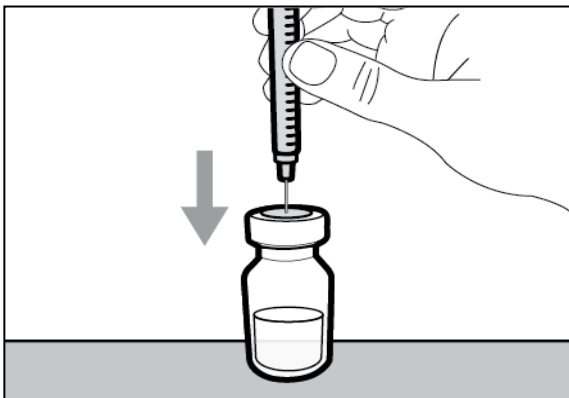
- Setzen Sie die **neue** Transfernadel auf die Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück und lassen Sie etwas Luft in die Spritze.

Schritt D. Kappe von der Transfernadel abziehen



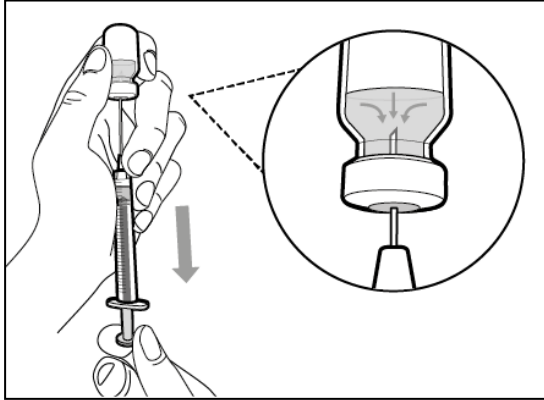
- Halten Sie die Spritze so am Zylinder fest, dass die Transfernadel nach oben zeigt.
- Ziehen Sie die Kappe vorsichtig senkrecht und vom Körper weg von der Transfernadel ab. Werfen Sie die Kappe nicht weg. Sie brauchen die Kappe, um sie nach dem Aufziehen des Arzneimittels wieder auf die Transfernadel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

Schritt E. Luft in die Durchstechflasche injizieren



- Stellen Sie die neue Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche und stechen Sie die Spritze mit der neuen Transfernadel senkrecht durch die **Mitte** des Gummistopfens in die Durchstechflasche.
- Lassen Sie die Transfernadel in der Durchstechflasche und drehen Sie diese auf den Kopf.
- Injizieren Sie mit nach oben gerichteter Nadel die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche **oberhalb des Arzneimittels**.
- Halten Sie den Finger weiterhin auf den Spritzenkolben gedrückt.
- **Injizieren Sie keine Luft direkt in das Arzneimittel**, da sich dadurch Luftblasen im Arzneimittel bilden können.

Schritt F. Arzneimittel in die Spritze übertragen



- Ziehen Sie die Spitze der Nadel zurück, bis sie sich **innerhalb des Arzneimittels** befindet.
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück und füllen Sie die Spritze mit einer größeren Menge des Arzneimittels als der verordneten Dosis.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

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



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

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung Emicizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Hemlibra und wofür wird es angewendet?

Was ist Hemlibra?

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

Wofür wird Hemlibra angewendet?

Hemlibra ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A in allen Altersgruppen angewendet wird, die Faktor VIII-Hemmkörper entwickelt haben.

Das Arzneimittel beugt Blutungen vor oder verringert die Anzahl der Blutungsereignisse bei Menschen mit dieser Erkrankung. Hämophilie A ist eine Erbkrankheit, die durch das Fehlen von Faktor VIII, einer wichtigen Substanz, die dafür benötigt wird, dass das Blut gerinnt und Blutungen gestoppt werden, verursacht wird.

Wie wirkt Hemlibra?

Patienten mit Hämophilie A werden normalerweise mit Infusionen (Tropf) einer Faktor VIII-Ersatzsubstanz behandelt. Manche Patienten entwickeln jedoch Faktor VIII-Hemmkörper (Antikörper gegen Faktor VIII), die die Wirkung der Faktor VIII-Ersatzsubstanz hemmen. Da sich die Struktur von

Hemlibra jedoch von der Struktur des Faktor VIII unterscheidet, wird Hemlibra durch Faktor VIII-Hemmkörper nicht beeinträchtigt.

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

Hemlibra darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

- **Blutgerinnsel (Thromboembolie)**

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

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

Kinder unter 1 Jahr

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

Anwendung von Hemlibra zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Laboruntersuchungen

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist Hemlibra anzuwenden?

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

Ein Arzt, der für die Versorgung von Patienten mit Hämophilie ausgebildet ist, wird Ihre Behandlung mit Hemlibra einleiten. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Anwendung aufzeichnen

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

Welche Dosis ist anzuwenden?

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

- Woche 1 bis 4: Die Dosis beträgt 3 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts und ist einmal wöchentlich zu injizieren.
- Ab Woche 5: Die Dosis beträgt 1,5 Milligramm pro 1 Kilogramm Ihres Körpergewichts und ist einmal wöchentlich zu injizieren.

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

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

Wie wird Hemlibra angewendet?

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

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

In welche Körperstelle wird Hemlibra injiziert?

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

Verwendung von Spritzen und Nadeln

- Es werden eine Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufzuziehen und unter die Haut zu injizieren.

- Spritzen, Transfernadeln und Injektionsnadeln gehören nicht zum Lieferumfang dieser Packung. Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 6 unter „Was Sie für die Anwendung von Hemlibra benötigen und nicht in dieser Packung finden“.
- Verwenden Sie für jede Injektion immer eine neue Injektionsnadel und entsorgen Sie die Injektionsnadel nach einmaligem Gebrauch.
- Verwenden Sie eine 1-ml-Spritze für eine Injektion von bis zu 1 ml Hemlibra Lösung.
- Verwenden Sie eine 2- bis 3-ml-Spritze für eine Injektion von mehr als 1 ml und bis zu 2 ml Hemlibra Lösung.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Hemlibra kann bei Jugendlichen und Kindern aller Altersstufen angewendet werden.

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

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

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

Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra vergessen haben

- Wenn Sie die geplante wöchentliche Injektion vergessen haben, holen Sie die versäumte Dosis so bald wie möglich vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis nach. Machen Sie dann wie üblich mit der Injektion einmal wöchentlich weiter. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Hemlibra abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen nach Anwendung von aPCC während der Behandlung mit Hemlibra

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

- **Vernichtung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie):**
 - Verwirrtheit, Schwäche, Schwellung von Armen und Beinen, Gelbfärbung von Haut und Augen, unspezifische Bauch- oder Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder vermindertes Wasserlassen – diese Symptome können Zeichen für eine thrombotische Mikroangiopathie sein.

- **Blutgerinnsel (Thromboembolie)**
 - Schwellung, Wärme, Schmerzen oder Rötung – diese Symptome können Zeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene sein, die sich nahe an der Hautoberfläche befindet.
 - Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl im Gesicht, Augenschmerzen oder -schwellung, Sehstörungen – diese Symptome können Zeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene hinter Ihrem Auge sein.
 - Schwarzfärbung der Haut – dieses Symptom kann ein Zeichen für eine schwere Hautgewebeschädigung sein.

Andere Nebenwirkungen bei der Anwendung von Hemlibra

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

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

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Durchfall
- Vernichtung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutgerinnsel in einer Vene hinter dem Auge
- Schwere Hautgewebeschädigung (Hautnekrose)
- Blutgerinnsel in einer Vene in der Nähe der Hautoberfläche (oberflächliche Thrombophlebitis)

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Hemlibra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hemlibra enthält

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

Wie Hemlibra aussieht und Inhalt der Packung

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

Jede Packung Hemlibra enthält 1 Durchstechflasche aus Glas.

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

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

Spritzen

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

Nadeln

- **Transfernadel:** Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, Größe 18G, Länge 35 mm (1½“), vorzugsweise halbstumpfe Spitze **und**
- **Injektionsnadel:** Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, Größe 26G, Länge vorzugsweise 9 mm (3/8“) oder maximal 13 mm (1/2“), vorzugsweise einschließlich Nadelschutzsystem.

Inhaber der Zulassung

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
A-1211 Wien
Österreich

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Frankreich

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche 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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im XXXX

Weitere Informationsquellen

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

7. Gebrauchsanleitung

Gebrauchsanleitung Hemlibra Injektion Einzeldosis-Durchstechflasche(n)

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

Wichtige Information:

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

Aufbewahrung von Hemlibra Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln:

- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Originalumkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche, Nadeln und Spritzen für Kinder unzugänglich auf. Lagern Sie die Durchstechflasche im Kühlschrank.
- **Nicht einfrieren.**
- Durchstechflasche **nicht schütteln**.

- Nehmen Sie die Durchstechflasche 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank und lassen Sie die Lösung Raumtemperatur (unter 30 °C) annehmen, bevor Sie mit der Vorbereitung der Injektion beginnen.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Die **gesamte** Aufbewahrungszeit des Arzneimittels außerhalb des Kühlschranks und bei Raumtemperatur darf 7 Tage nicht überschreiten.
- Entsorgen Sie Durchstechflaschen, die länger als 7 Tage bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen über 30 °C aufbewahrt wurden.
- Halten Sie Transfernadel, Injektionsnadel und Spritze trocken.

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial überprüfen

- Tragen Sie alle unten genannten Verbrauchsmaterialien zusammen, um die Injektion vorzubereiten und zu verabreichen.
- **Überprüfen** Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton, dem Etikett der Durchstechflasche und auf den unten genannten Verbrauchsmaterialien. **Verwenden Sie die Produkte nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

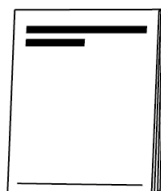
Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn:

- das Arzneimittel trüb oder verfärbt aussieht.
- das Arzneimittel Schwebeteilchen enthält.
- die Kappe auf dem Gummistopfen fehlt.
- Überprüfen Sie die Verbrauchsmaterialien auf Beschädigung. **Verwenden Sie die Produkte nicht**, wenn sie beschädigt erscheinen oder zu Boden gefallen sind.
- Legen Sie die Verbrauchsmaterialien auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Oberfläche.

IM UMKARTON
ENTHALTEN:

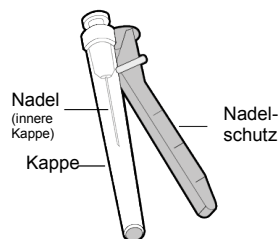
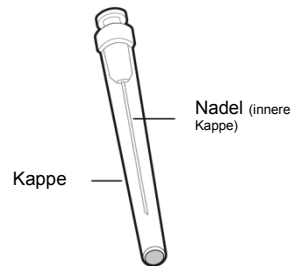
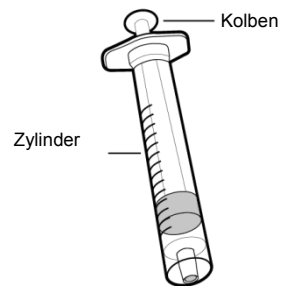
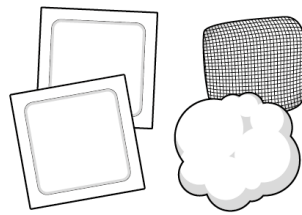


- **Durchstechflasche mit Arzneimittel**



- **Gebrauchsanleitung**

NICHT IM
UMKARTON
ENTHALTEN:



- **Alkoholtupfer**

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

- **Verbandsmull**

- **Wattepad**

- **Spritze**

Hinweis: Für Injektionen bis zu 1 ml verwenden Sie eine **1-ml-Einmal-Spritze**.

Für Injektionen zwischen 1 ml und 2 ml verwenden Sie eine **2-ml- oder 3-ml-Einmal-Spritze**.

- **18G Transfernadel**

Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis zu injizieren, müssen Sie für jede Durchstechflasche eine neue Transfernadel verwenden. Verwenden Sie die Transfernadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels.

- **26G Injektionsnadel mit Nadelschutzsystem**

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

- **Kanülensammelbox**

Vorbereitung:

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

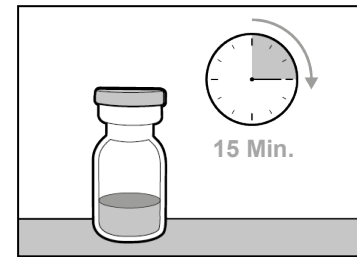


Abbildung A

Injektionsstelle wählen und vorbereiten

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

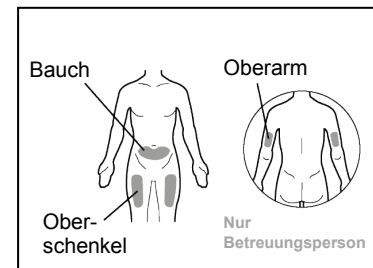


Abbildung B

Für die Injektion können Sie folgende Stellen nutzen:

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

Spritze für die Injektion vorbereiten

- Berühren Sie keine ausgepackten Nadeln und legen Sie sie nicht auf einer Oberfläche ab, nachdem die Schutzhülse entfernt wurde.
- Die Injektion muss unverzüglich gegeben werden, nachdem die Spritze aufgezogen wurde.
- Nachdem Sie die Sicherheitskappe der Injektionsnadel abgenommen haben, muss das Arzneimittel in der Spritze innerhalb von 5 Minuten unter die Haut injiziert werden. Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn die Nadel irgendeine Fläche berührt hat.
- **Entsorgen Sie alle gebrauchten Durchstechflaschen, Nadeln, Nadelkappen oder Sicherheitskappen sowie gebrauchten Spritzen in einer durchstechsicheren Kanülensammelbox.**

Wichtige Information nach der Injektion

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

Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen

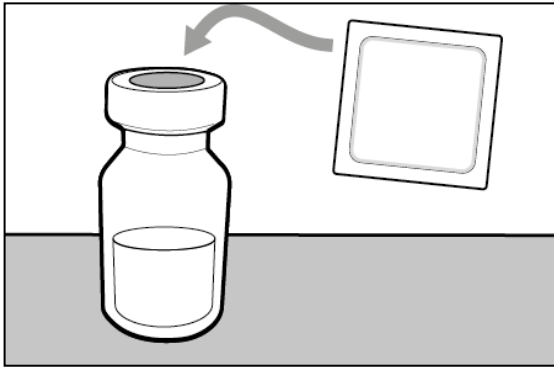
Wichtig: Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.

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

**Schritt 1. Kappe von der
Durchstechflasche abnehmen und Oberteil
reinigen**

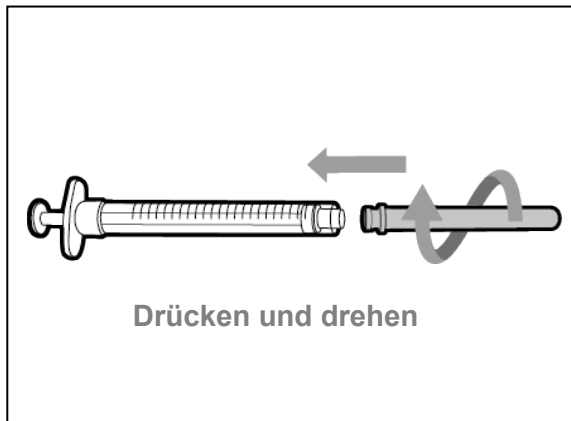


- Nehmen Sie die Kappe(n) von der/den Durchstechflasche(n) ab.

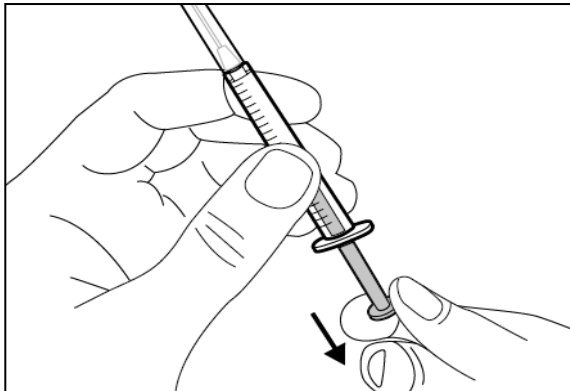


- Wischen Sie die Oberfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche(n) mit einem Reinigungstupfer ab.
- Entsorgen Sie die Kappe(n) in einer Kanülensammelbox.

Schritt 2. Transfernadel auf die Spritze aufsetzen

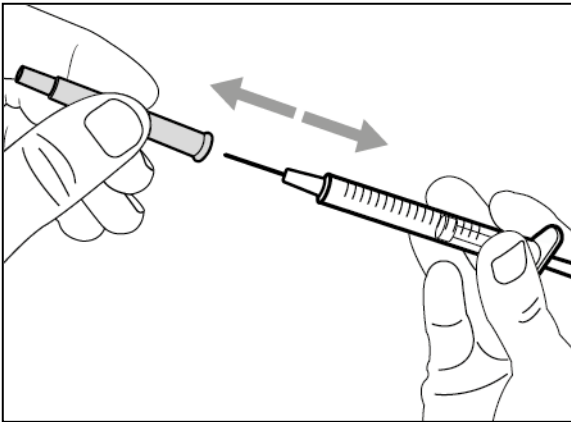


- Setzen Sie die Transfernadel auf die Spritze auf und drücken und **drehen Sie sie im Uhrzeigersinn**, bis sie vollständig einrastet.



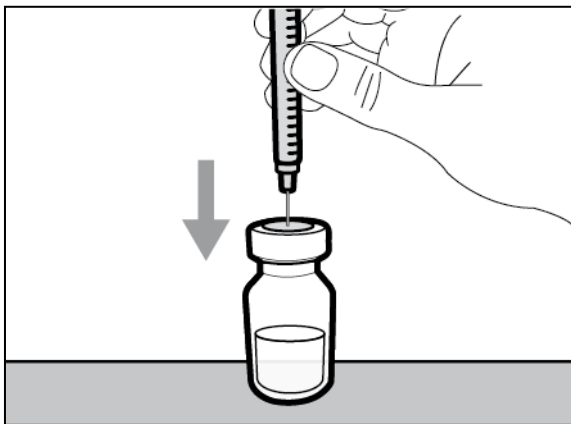
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um Luft in der gleichen Menge wie der verordneten Dosis in die Spritze einzuziehen.

Schritt 3. Kappe von der Transfernadel abziehen

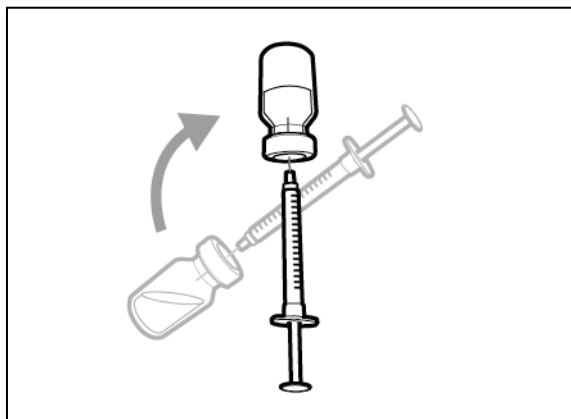


- Halten Sie die Spritze so am Zylinder fest, dass die Transfernadel nach oben zeigt.
- Ziehen Sie die Kappe vorsichtig senkrecht und vom Körper weg von der Transfernadel ab. **Werfen Sie die Kappe nicht weg. Legen Sie die Kappe der Transfernadel auf einer sauberen, ebenen Oberfläche ab.** Sie brauchen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

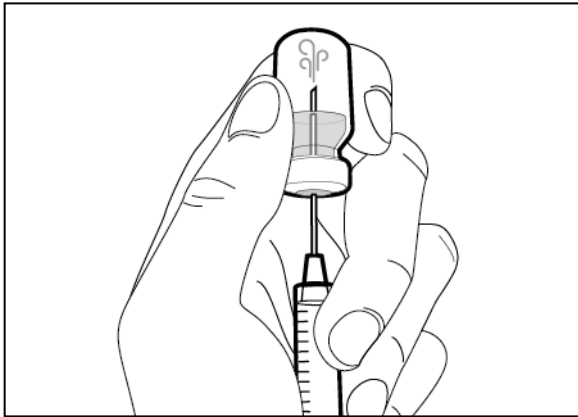
Schritt 4. Luft in die Durchstechflasche injizieren



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

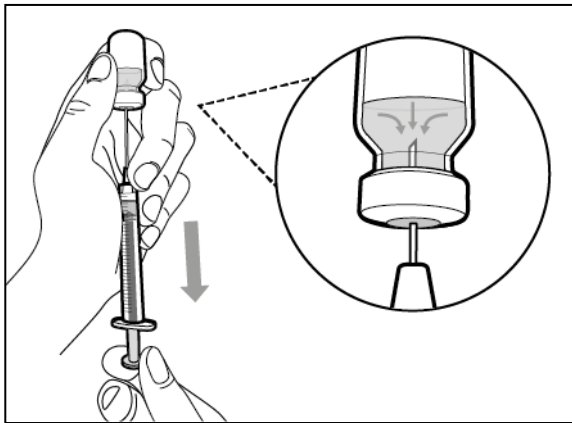


- Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und drehen Sie diese auf den Kopf.



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

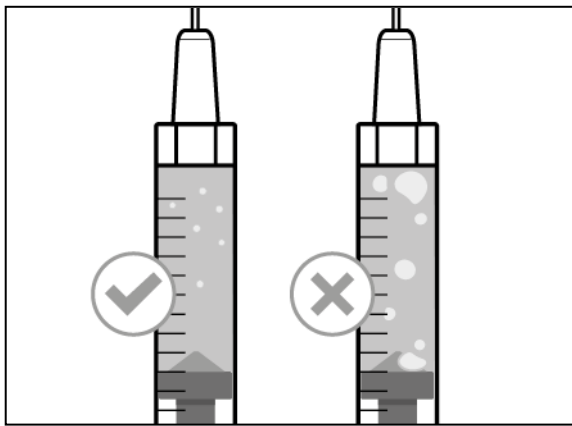
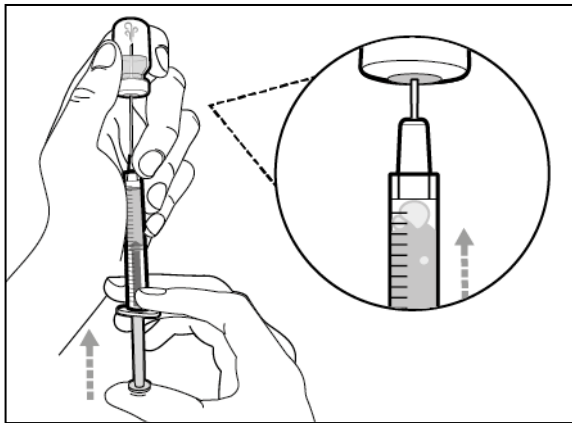
Schritt 5. Arzneimittel in die Spritze übertragen



- Ziehen Sie die Spitze der Nadel zurück, bis sie sich **innerhalb des Arzneimittels** befindet.
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück und füllen Sie die Spritze mit einer größeren Menge des Arzneimittels als der verordneten Dosis.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

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

Schritt 6. Luftblasen entfernen



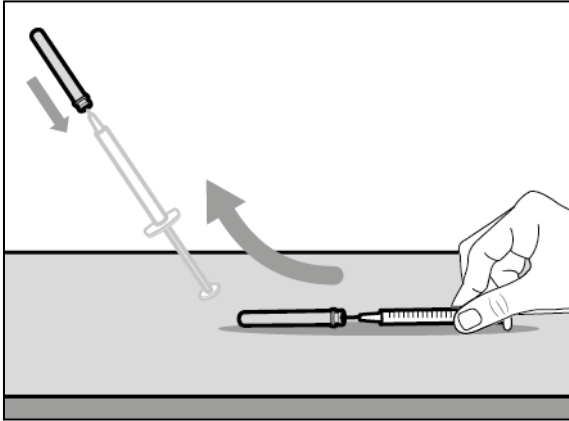
- Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und prüfen Sie die Spritze auf größere Luftblasen. Bei großen Luftblasen könnte eine zu geringe Dosis verabreicht werden.
- **Entfernen Sie größere Luftblasen**, indem Sie mit dem Finger vorsichtig gegen den Spritzenzylinder **klopfen**, bis die Luftblasen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

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



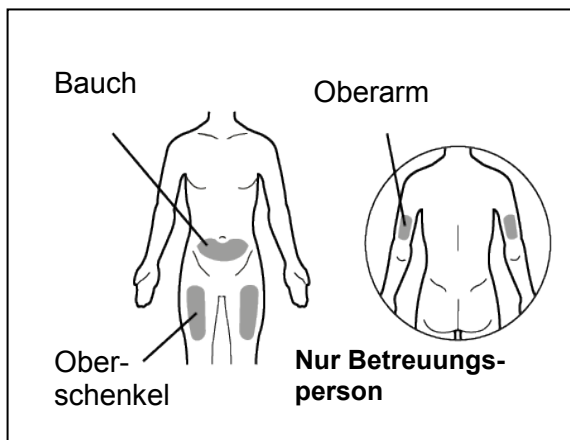
Verwenden Sie die Transfernadel nicht zur Injektion des Arzneimittels, da dies zu Schmerzen und Blutungen führen kann.

Schritt 7. Kappe auf die Transfernadel aufsetzen



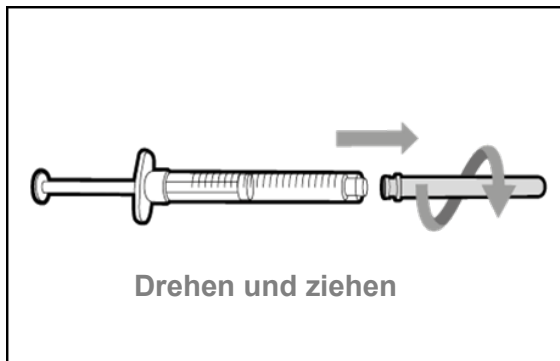
- Ziehen Sie die Spritze mit der Transfernadel aus der Durchstechflasche.
- **Schieben** Sie die Transfernadel **mit einer Hand** in die Kappe und **drehen Sie die Nadel zum Aufsetzen der Kappe nach oben**.
- Nachdem die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die Kappe der Transfernadel **mit einer Hand** auf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

Schritt 8. Injektionsstelle reinigen



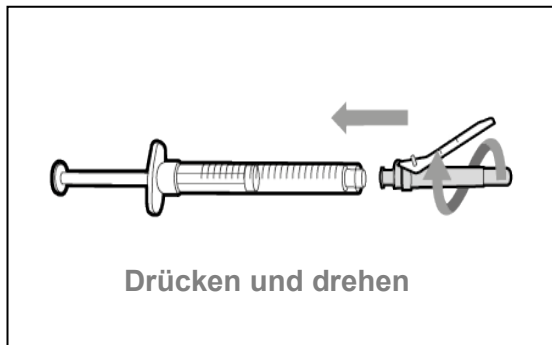
- Wählen Sie die Injektionsstelle und reinigen Sie sie mit einem Reinigungstupfer.

Schritt 9. Transfernadel abnehmen



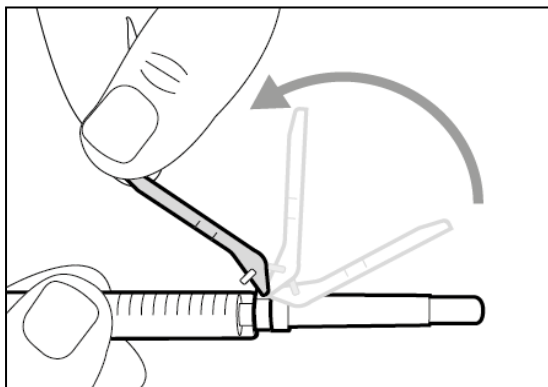
- Nehmen Sie die Transfernadel von der Spritze ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen und vorsichtig abziehen.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Transfernadel in einer Kanülensammelbox.

Schritt 10. Injektionsnadel auf die Spritze aufsetzen



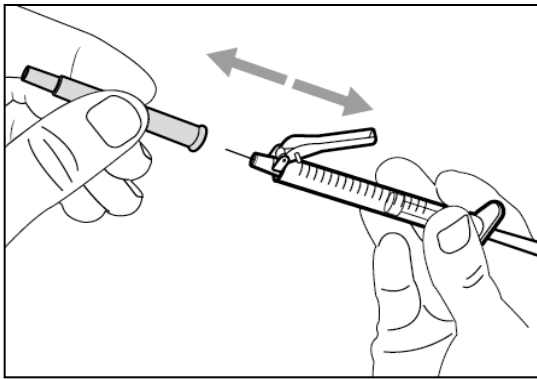
- Setzen Sie die Injektionsnadel auf die Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig einrastet.

Schritt 11. Nadelschutz zurückziehen



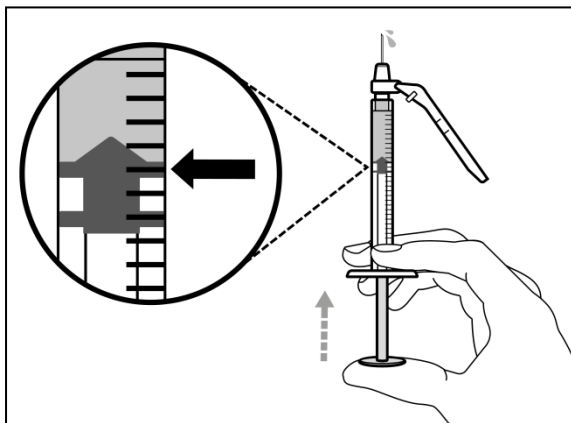
- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg **in Richtung** des Spritzenzylinders.

Schritt 12. Kappe von der Injektionsnadel abnehmen



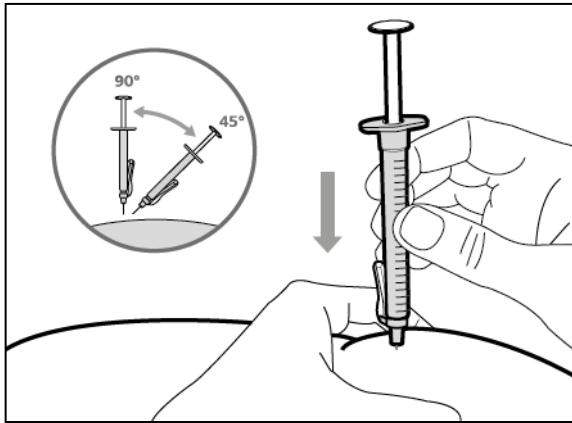
- Ziehen Sie die Kappe der Injektionsnadel vorsichtig von der Spritze ab.
- Entsorgen Sie die Kappe in einer Kanülensammelbox.
- **Berühren Sie die Nadelspitze nicht** und achten Sie darauf, dass die Spitze nicht in Kontakt mit Oberflächen kommt.
- Nachdem Sie die Kappe der Injektionsnadel abgenommen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

Schritt 13. Kolben auf verordnete Dosis einstellen



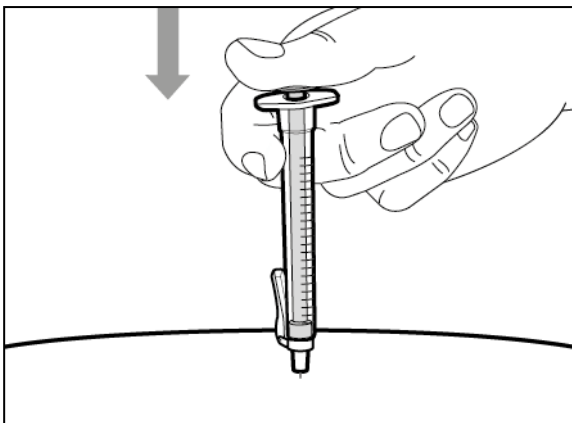
- Drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze, um die verordnete Dosis einzustellen.
- Achten Sie darauf, dass sich der obere Rand des Kolbens genau auf der Markierung der Spritze entsprechend Ihrer verordneten Dosis befindet.

Schritt 14. Subkutane Injektion (unter die Haut)



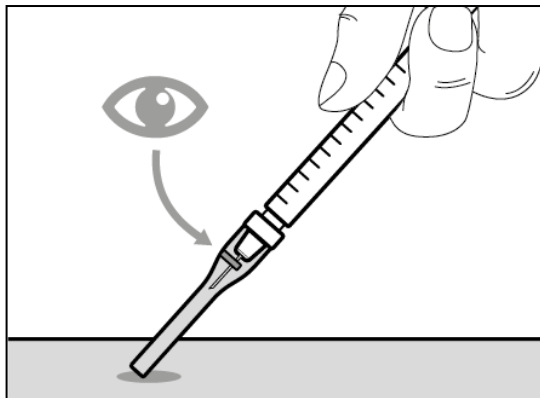
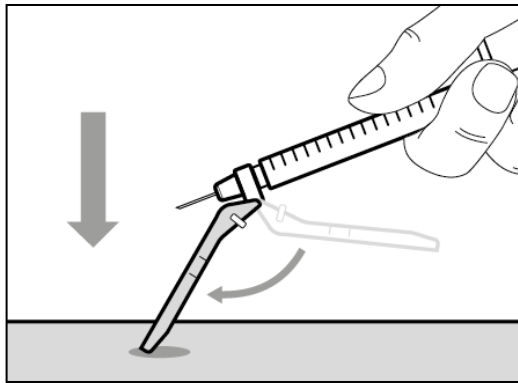
- Bilden Sie eine Hautfalte an der gewählten Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel vollständig in einem **Winkel von 45° bis 90°** rasch ein. Halten Sie die Spritze während des Einstechens **nicht** am Kolben fest und drücken Sie diesen nicht herunter.
- Halten Sie die Spritze in dieser Position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

Schritt 15. Arzneimittel injizieren



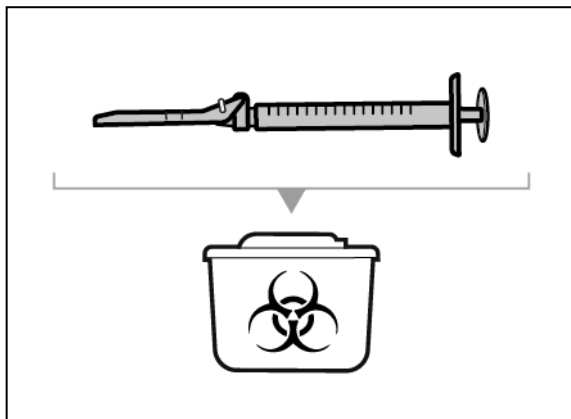
- Drücken Sie den Kolben vorsichtig komplett herunter und injizieren Sie langsam das gesamte Arzneimittel.
- Ziehen Sie die Nadel und die Spritze im gleichen Winkel aus der Injektionsstelle heraus, wie Sie sie eingeführt haben.

Schritt 16. Nadel mit Nadelschutz abdecken



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

Schritt 17. Spritze und Nadel entsorgen

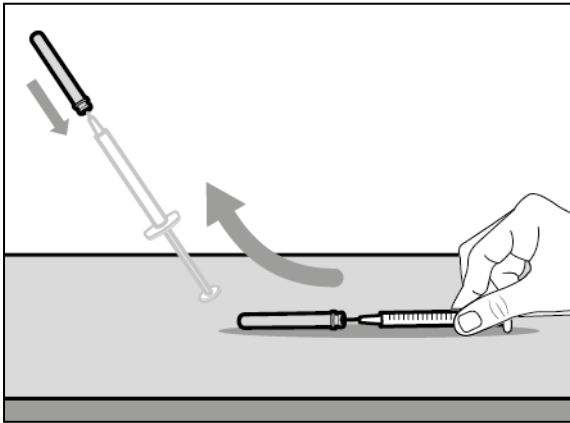


- Entsorgen Sie benutzte Nadeln und Spritzen direkt nach der Verwendung in einer Kanülensammelbox. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Arzneimittel und Verbrauchsmaterial entsorgen“.
- Ziehen Sie die gebrauchte Injektionsnadel **nicht** von der Spritze ab.
- Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Injektionsnadel auf.
- **Wichtig:** Bewahren Sie die Kanülensammelbox immer für Kinder unzugänglich auf.

Durchstechflaschen kombinieren

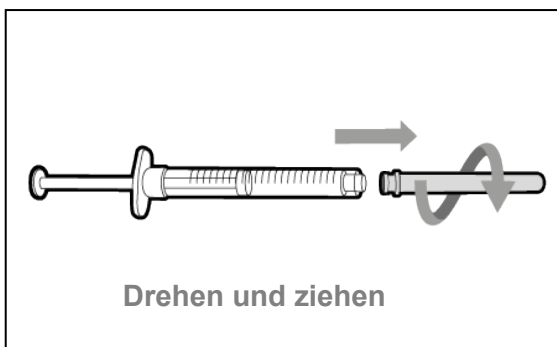
Wenn Sie mehr als 1 Durchstechflasche benötigen, um Ihre verordnete Dosis anzuwenden, führen Sie die folgenden Schritte aus, nachdem Sie das Arzneimittel aus der ersten Durchstechflasche aufgezogen haben:

Schritt A. Kappe auf die Transfernadel aufsetzen



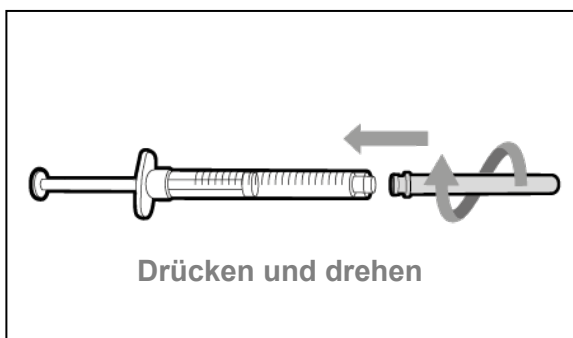
- Ziehen Sie die Spritze mit der Transfernadel aus der ersten Durchstechflasche.
- Schieben Sie die Transfernadel **mit einer Hand** in die Kappe und **drehen Sie die Nadel zum Aufsetzen der Kappe nach oben**.
- Nachdem die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die Kappe der Transfernadel **mit einer Hand**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

Schritt B. Transfernadel abnehmen



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

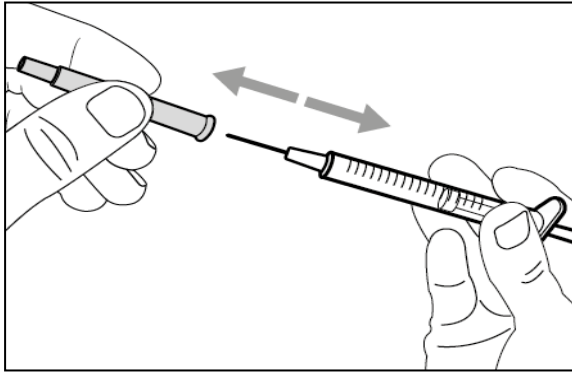
Schritt C. Neue Transfernadel auf die Spritze aufsetzen



Hinweis: Sie müssen jedes Mal eine neue Transfernadel auf die Spritze aufsetzen, wenn Sie das Arzneimittel aus einer neuen Durchstechflasche entnehmen.

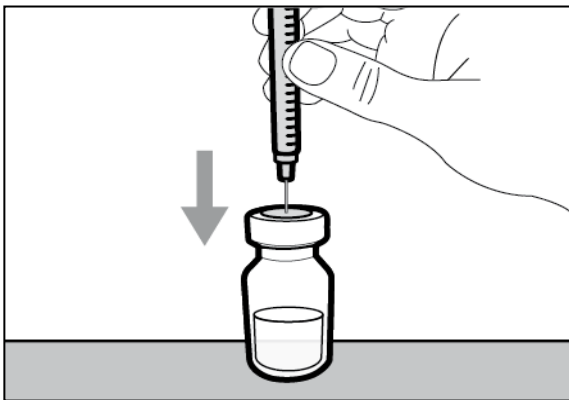
- Setzen Sie die **neue** Transfernadel auf die Spritze und drücken und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie vollständig eingerastet.
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück und lassen Sie etwas Luft in die Spritze.

Schritt D. Kappe von der Transfernadel abziehen

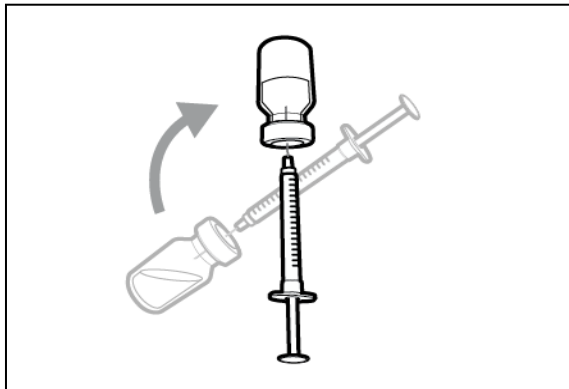


- Halten Sie die Spritze so am Zylinder fest, dass die Transfernadel nach oben zeigt.
- Ziehen Sie die Kappe vorsichtig senkrecht und vom Körper weg von der Transfernadel ab. Werfen Sie die Kappe nicht weg. Sie brauchen die Kappe, um sie nach dem Aufziehen des Arzneimittels wieder auf die Transfernadel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

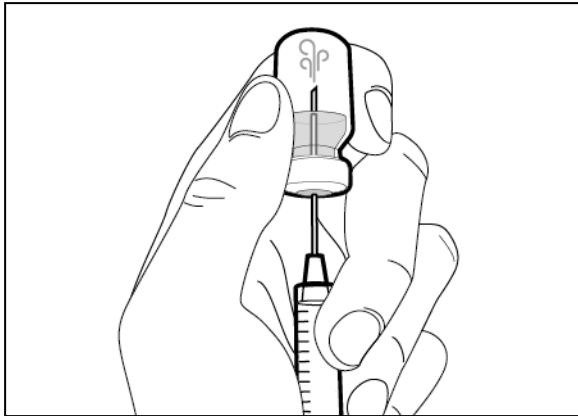
Schritt E. Luft in die Durchstechflasche injizieren



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

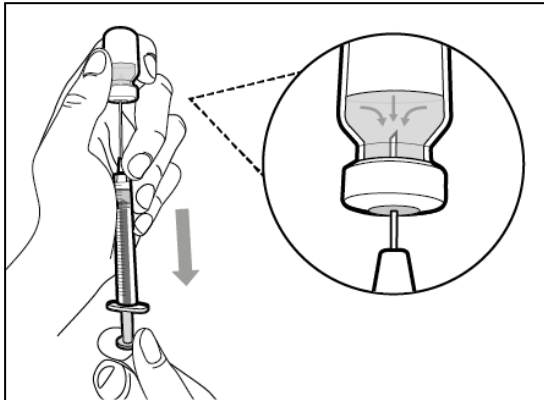


- Lassen Sie die Transfernadel in der Durchstechflasche und drehen Sie diese auf den Kopf.



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

Schritt F. Arzneimittel in die Spritze übertragen



- Ziehen Sie die Spitze der Nadel zurück, bis sie sich **innerhalb des Arzneimittels** befindet.
- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück und füllen Sie die Spritze mit einer größeren Menge des Arzneimittels als der verordneten Dosis.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht aus der Spritze herauszuziehen.

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

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

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