

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hemlibra 30 mg/ml soluzione iniettabile

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hemlibra 30 mg/ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 30 mg di emicizumab*

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 30 mg di emicizumab a una concentrazione di 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 150 mg di emicizumab*

Ogni flaconcino da 0,4 ml contiene 60 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/ml.

Ogni flaconcino da 0,7 ml contiene 105 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/ml.

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 150 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/ml.

* prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture di cellule ovariche di criceto cinese (CHO)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hemlibra è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII.

Hemlibra può essere usato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia e/o di disturbi della coagulazione.

Posologia

Il trattamento (inclusa la profilassi di routine) con agenti bypassanti (ad es. aPCC e rFVIIa) deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con Hemlibra (vedere paragrafo 4.4).

La dose raccomandata è di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane (dose di carico), seguita da 1,5 mg/kg una volta a settimana (dose di mantenimento), da somministrare mediante iniezione sottocutanea.

La dose (in mg) e il volume (in ml) da somministrare al paziente devono essere calcolati come segue:

- Dose di carico (3 mg/kg) una volta alla settimana per le prime 4 settimane:
Peso corporeo del paziente (kg) x dose (3 mg/kg) = quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare
- Seguita da una dose di mantenimento (1,5 mg/kg) una volta alla settimana dalla settimana 5 in poi:
Peso corporeo del paziente (kg) x dose (1,5 mg/kg) = quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare

Il volume totale di Hemlibra da iniettare per via sottocutanea è calcolato come segue:
Quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare ÷ concentrazione del flaconcino (mg/ml) = volume totale di Hemlibra (ml) da iniettare.

Quando si prepara il volume totale da somministrare, non devono essere mescolate fra loro le diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/ml e 150 mg/ml).

Non deve essere somministrato, per singola iniezione, un volume maggiore di 2 ml.

Esempi:

Peso corporeo del paziente pari a 60 kg:

- Esempio di dose di carico (prime 4 settimane): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di carico.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 180 mg per 150 mg/ml: $180 \text{ mg di emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ di Hemlibra a concentrazione di 150 mg/ml da iniettare.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.
- Esempio di dose di mantenimento (dalla settimana 5 in poi): $60 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 90 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di mantenimento.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 90 mg per 150 mg/ml: $90 \text{ mg di emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,6 \text{ ml}$ di Hemlibra a concentrazione di 150 mg/ml da iniettare.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.

Peso corporeo del paziente pari a 16 kg:

- Esempio di dose di carico (prime 4 settimane): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di carico.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 48 mg per 150 mg/ml: $48 \text{ mg di emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ di Hemlibra a concentrazione di 150 mg/ml da iniettare.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.
- Esempio di dose di mantenimento (dalla settimana 5 in poi): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di mantenimento.

- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 24 mg per 30 mg/ml: $24 \text{ mg di emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml di Hemlibra a concentrazione di } 30 \text{ mg/ml}$ da iniettare.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.

Durata del trattamento:

Hemlibra è destinato al trattamento di profilassi a lungo termine.

Correzioni del dosaggio durante il trattamento

Non sono raccomandate correzioni del dosaggio di Hemlibra.

Dosi ritardate o saltate

Se un paziente salta un'iniezione sottocutanea settimanale programmata di Hemlibra, deve essere istruito ad assumere la dose saltata il prima possibile, fino al giorno prima della successiva dose settimanale programmata. Il paziente deve in seguito assumere la dose successiva in corrispondenza del solito giorno programmato per il trattamento. Il paziente non deve prendere una dose doppia per compensare quella saltata.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili in pazienti di età inferiore a 1 anno.

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili in pazienti di età superiore a 75 anni.

Compromissione renale ed epatica

Nei pazienti con compromissione renale lieve o con compromissione epatica lieve e moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Emicizumab non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale moderata o severa o con compromissione epatica severa.

Gestione nel contesto perioperatorio

La sicurezza e l'efficacia di emicizumab in ambito chirurgico non sono state valutate formalmente. Qualora sia necessario somministrare agenti bypassanti (ad es. aPCC e rFVIIa) nel periodo perioperatorio, si prega di consultare le linee guida posologiche sull'uso di agenti bypassanti nel paragrafo 4.4.

Induzione di immunotolleranza (ITI)

La sicurezza e l'efficacia di emicizumab nei pazienti in corso di trattamento di induzione di immunotolleranza non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Hemlibra è esclusivamente per uso sottocutaneo e deve essere somministrato avvalendosi di un'adeguata tecnica asettica (vedere paragrafo 6.6).

L'iniezione deve essere praticata esclusivamente in corrispondenza delle sedi di iniezione raccomandate: addome, parte esterna delle braccia e cosce (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione di Hemlibra mediante iniezione sottocutanea nella parte superiore esterna del braccio deve essere effettuata da una persona che si prende cura del paziente o da un operatore sanitario.

Alternare le sedi di iniezione può contribuire a prevenire o ridurre le reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (vedere paragrafo 4.8). L'iniezione sottocutanea di Hemlibra non deve essere somministrata in aree dove la cute è arrossata, dolorante o indurita oppure dove sono presenti lividi, nei o cicatrici.

Durante il trattamento con Hemlibra, è preferibile che l'iniezione sottocutanea di altri medicinali avvenga in sedi anatomiche diverse.

Somministrazione da parte del paziente e/o della persona che si prende cura del paziente

Hemlibra è destinato ad essere usato sotto la guida di un operatore sanitario. Dopo adeguato addestramento alla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono autoiniettarsi Hemlibra oppure il medicinale può essere somministrato dalla persona che si prende cura del paziente, qualora il medico lo ritenga appropriato.

Il medico e la persona che si prende cura del paziente devono stabilire se sia idoneo per il bambino autoiniettarsi Hemlibra. L'autosomministrazione è tuttavia sconsigliata nei bambini di età inferiore a 7 anni di età.

Per istruzioni esaustive sulla somministrazione di Hemlibra, vedere paragrafo 6.6 e foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, la denominazione e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Microangiopatia trombotica associata a Hemlibra e concentrato di complesso protrombinico attivato

Nel corso di una sperimentazione clinica condotta su pazienti trattati con la profilassi di Hemlibra, sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica (TMA) quando in media è stata somministrata una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) per 24 ore o più (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento degli eventi di TMA ha previsto cure di supporto con o senza plasmferesi ed emodialisi. Segni di miglioramento sono stati osservati entro una settimana dall'interruzione del trattamento con aPCC e dalla sospensione di Hemlibra. Questo rapido miglioramento è diverso dal normale decorso clinico che si osserva nella sindrome emolitico-uremica atipica e nei casi classici di TMA, come la porpora trombotica trombocitopenica (vedere paragrafo 4.8). Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione della TMA e ha continuato il trattamento in condizioni di sicurezza.

I pazienti che ricevono la profilassi con Hemlibra, quando trattati con aPCC, devono essere monitorati per rilevare l'eventuale sviluppo di TMA. In presenza di sintomi clinici e/o risultati di laboratorio compatibili con la TMA, il medico deve sospendere immediatamente la somministrazione di aPCC e

interrompere la terapia con Hemlibra, iniziando un trattamento come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione completa della TMA, i medici e i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente devono valutare, caso per caso, i benefici e i rischi di un ripristino della profilassi con Hemlibra. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato il ricorso a un agente bypassante, consultare le linee guida posologiche sull'uso degli agenti bypassanti riportate di seguito.

Occorre usare cautela nel trattamento dei pazienti che presentano un rischio elevato di TMA (ad es. anamnesi personale o familiare positiva per TMA) o che ricevono medicinali in concomitanza noti per rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di TMA (ad es. ciclosporina, chinino, tacrolimus).

Trombo-embolia associata a Hemlibra e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC)

Nel corso di una sperimentazione clinica condotta su pazienti trattati con profilassi di Hemlibra, sono stati segnalati eventi trombotici seri quando in media è stata somministrata una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più (vedere paragrafo 4.8). Nessun caso ha richiesto una terapia anticoagulante. Dopo l'interruzione della somministrazione di aPCC e la sospensione di Hemlibra, entro un mese sono stati osservati segni di miglioramento o risoluzione (vedere paragrafo 4.8). Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione dell'evento trombotico e ha continuato il trattamento in condizioni di sicurezza.

I pazienti che ricevono la profilassi con Hemlibra, quando trattati con aPCC, devono essere monitorati per rilevare l'eventuale sviluppo di trombo-embolia. In presenza di sintomi clinici, referti radiologici e/o esiti di laboratorio compatibili con eventi trombotici, il medico deve sospendere immediatamente la somministrazione di aPCC e interrompere la terapia con Hemlibra, iniziando un trattamento come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione completa dell'evento trombotico, i medici e i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente devono valutare, caso per caso, i benefici e i rischi di un ripristino della profilassi con Hemlibra. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato il ricorso a un agente bypassante, consultare le linee guida posologiche sull'uso degli agenti bypassanti riportate di seguito.

Linee guida sull'uso degli agenti bypassanti nei pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra

Il trattamento con agenti bypassanti deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con Hemlibra.

I medici sono tenuti a discutere con tutti i pazienti e/o le persone che si prendono cura del paziente la dose e la posologia esatte degli agenti bypassanti da utilizzare, se necessari durante la profilassi con Hemlibra.

Hemlibra incrementa il potenziale di coagulazione dei pazienti, pertanto la dose necessaria di agente bypassante potrebbe essere inferiore a quella usata senza la profilassi con Hemlibra. La dose e la durata del trattamento con gli agenti bypassanti dipenderanno dalla sede e dalla portata del sanguinamento, nonché dalle condizioni cliniche del paziente. L'utilizzo di aPCC deve essere evitato, a meno che non ci siano altre opzioni/alternative terapeutiche disponibili. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato l'uso di aPCC, la dose iniziale non deve superare 50 U/kg e si raccomanda il monitoraggio di laboratorio (includendo, ma non limitandosi a, monitoraggio renale, test piastrinici e valutazione della trombosi). Se con la dose iniziale di aPCC fino a 50 U/kg non si ottiene il controllo del sanguinamento, le dosi successive di aPCC devono essere somministrate sotto la guida o la supervisione medica, tenendo in considerazione il monitoraggio di laboratorio per la diagnosi di TMA o di tromboembolismo e il controllo dei sanguinamenti prima di ripetere la somministrazione. La dose totale di aPCC non deve superare 100 U/kg nell'arco delle prime 24 ore di trattamento. Nel valutare la possibilità di aumentare la dose di aPCC al di sopra della dose

massima di 100 U/kg nell'arco delle prime 24 ore, i medici curanti devono valutare attentamente il rischio di TMA e di tromboembolismo rispetto a quello del sanguinamento.

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, non sono stati osservati casi di TMA o eventi trombotici tra i pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra e che hanno ricevuto il solo FVII ricombinante umano attivato (rFVIIa).

Le linee guida posologiche relative agli agenti bypassanti (vedere paragrafo 5.2) devono essere seguite per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della profilassi con Hemlibra.

Effetti di emicizumab sui parametri della coagulazione

Emicizumab sostituisce l'attività che il cofattore fattore VIII attivato (FVIIIa) ha nel complesso tenasi. I test di laboratorio per misurare la coagulazione che sono basati sulla via intrinseca della coagulazione, inclusi tempo di coagulazione attivato (ACT), tempo di tromboplastina parziale attivata (ad es. aPTT), misurano il tempo totale di coagulazione, incluso il tempo necessario affinché la trombina attivi il FVIII in FVIIIa. Con emicizumab, che non richiede l'attivazione da parte della trombina, tali test, basati sulla via intrinseca, rileveranno tempi di coagulazione eccessivamente ridotti. Questa eccessiva riduzione del tempo di coagulazione della via intrinseca interferirà quindi con tutti i dosaggi dei singoli fattori che sono basati sull'aPTT, come quello dell'attività del fattore VIII a uno stadio/one stage (vedere paragrafo 4.4, Tabella 1). Tuttavia, i dosaggi dei singoli fattori effettuati avvalendosi di metodiche cromogeniche o immunologiche, non sono influenzati da emicizumab e possono essere usati per monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento con emicizumab, con specifiche considerazioni per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del FVIII come descritto di seguito.

I test cromogenici dell'attività del fattore VIII possono essere prodotti con proteine della coagulazione umane o bovine. I test contenenti fattori della coagulazione umani sono responsivi a emicizumab, ma possono sovrastimarne il potenziale emostatico clinico. Al contrario, i test contenenti fattori della coagulazione bovini sono insensibili a emicizumab (nessuna attività registrata) e possono essere usati per monitorare l'attività del fattore VIII endogeno o infuso oppure per misurare i livelli di inibitori anti-FVIII.

Emicizumab rimane attivo in presenza di inibitori del fattore VIII, producendo pertanto un risultato di falso negativo nei test Bethesda basati sulla coagulazione per l'inibizione funzionale del fattore VIII. Invece, può essere utilizzato un metodo cromogenico Bethesda basato su un test cromogenico del fattore VIII con proteine della coagulazione bovine, insensibili a emicizumab.

Questi due marcatori farmacodinamici non riflettono il reale effetto emostatico di emicizumab *in vivo* (l'aPTT risulta eccessivamente ridotto, mentre l'attività risultante del fattore VIII potrebbe essere sovrastimata), ma forniscono un'indicazione relativa dell'effetto pro-coagulante di emicizumab.

In sintesi, i risultati degli esami di laboratorio basati sulla via intrinseca della coagulazione, effettuati nei pazienti trattati con Hemlibra, non devono essere usati né per monitorarne l'attività, né per determinare la posologia della terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o anticoagulante, e neppure per misurare i titoli degli inibitori del fattore VIII. Occorre usare cautela se si utilizzano test di laboratorio basati sulla via intrinseca della coagulazione, poiché l'errata interpretazione dei risultati può portare all'inadeguato trattamento dei pazienti con episodi emorragici e ciò può potenzialmente risultare in sanguinamenti severi o che mettono in pericolo di vita.

Nella Tabella 1, riportata di seguito, sono indicati i test di laboratorio che non vengono influenzati da emicizumab. A causa della sua emivita prolungata, gli effetti sui test della coagulazione potrebbero protrarsi fino a 6 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 1 Risultati dei test della coagulazione influenzati e non influenzati da emicizumab

Risultati influenzati da emicizumab	Risultati non influenzati da emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> - Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) - Metodo Bethesda (basato sulla coagulazione) per misurare il titolo di inibitori del FVIII - Dosaggi di singoli fattori, basati sull'aPTT, con metodo one-stage - Resistenza alla proteina C attivata, basata sull'aPTT (APC-R) - Tempo di coagulazione attivato (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Metodo Bethesda (cromogenico con fattori della coagulazione bovini) per misurare il titolo di inibitori del FVIII - Tempo di trombina (TT) - Dosaggi di singoli fattori, basati sul tempo di protrombina (PT), con metodo one-stage - Dosaggi cromogenici di singoli fattori diversi dal FVIII¹ - Dosaggi immunologici (per es. metodi turbidimetrici ELISA) - Test genetici dei fattori della coagulazione (ad es. fattore V Leiden, protrombina 20210)

¹Per considerazioni importanti in merito ai dosaggi cromogenici per misurare l'attività del fattore VIII (FVIII), vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati nei bambini di età < 1 anno. Il sistema emostatico in via di sviluppo nei neonati e nei bambini è dinamico e in evoluzione e, in questi pazienti, le concentrazioni relative di proteine pro-coagulanti e anticoagulanti devono essere tenute in considerazione nella valutazione beneficio/rischio, incluso il rischio potenziale di trombosi (ad es. trombosi correlata a catetere venoso centrale).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica adeguati o ben controllati con emicizumab.

L'esperienza clinica indica l'esistenza di un'interazione farmacologica tra emicizumab e aPCC (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

In base agli esperimenti preclinici, esiste una possibilità di ipercoagulabilità con rFVIIa o FVIII con emicizumab. Emicizumab aumenta il potenziale di coagulazione, pertanto la dose di fattore di coagulazione richiesta per il raggiungimento dell'emostasi può essere inferiore a quella utilizzata senza la profilassi con Hemlibra.

L'esperienza riguardo la somministrazione in concomitanza di antifibrinolitici con aPCC o rFVIIa nei pazienti sottoposti a profilassi con emicizumab è limitata. Tuttavia, la possibilità di eventi trombotici deve essere considerata quando si utilizzano antifibrinolitici sistemici in associazione ad aPCC o rFVIIa in pazienti trattati con emicizumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile trattate con Hemlibra devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Hemlibra e per almeno 6 mesi dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza

Non esistono studi clinici sull'uso di emicizumab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con Hemlibra. Non è noto se emicizumab possa causare danno fetale quando somministrato alle donne in gravidanza o se possa influire sulla capacità riproduttiva.

Hemlibra dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio per la madre supera il possibile rischio per il feto, tenendo conto che, durante la gravidanza e dopo il parto, il rischio di trombosi aumenta e che diverse complicanze della gravidanza sono legate a un maggiore rischio di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Allattamento

Non è noto se emicizumab sia escreto nel latte umano. Non è stato condotto alcuno studio volto a valutare l'impatto di emicizumab sulla produzione o sulla sua presenza nel latte materno. Nel latte umano sono notoriamente presenti IgG umane. Occorre decidere se interrompere l'allattamento oppure se interrompere/astenersi dalla terapia con Hemlibra valutando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la madre.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. L'effetto di emicizumab sulla fertilità maschile e femminile è pertanto sconosciuto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Hemlibra non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più gravi segnalate nelle sperimentazioni cliniche su Hemlibra sono state microangiopatia trombotica (TMA) ed eventi trombotici, tra cui trombosi del seno cavernoso (CST) e trombosi venosa superficiale contestuale a necrosi cutanea (vedere sotto e paragrafo 4.4).

Le ADR più comuni segnalate in $\geq 10\%$ dei pazienti trattati con almeno una dose di Hemlibra sono state reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (19%), mal di testa (15%) e artralgia (10%).

Nel complesso, quattro pazienti (2,1%) partecipanti alle sperimentazioni cliniche che hanno ricevuto la profilassi con Hemlibra hanno interrotto il trattamento a causa di ADR (TMA, necrosi cutanea, tromboflebite superficiale e reazione in corrispondenza della sede di iniezione).

Tabella delle reazioni avverse al farmaco

Le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) si basano sui dati raggruppati, tratti da due sperimentazioni cliniche di fase III (studi BH29884 e BH29992) e da una sperimentazione clinica di fase I/II (studio ACE002JP), in cui un totale di 189 pazienti di sesso maschile affetti da emofilia A sono stati trattati con almeno una dose di Hemlibra come profilassi di routine. Novantaquattro pazienti (50%) erano adulti. Sette dei 189 pazienti (4%) inclusi nella popolazione di sicurezza erano pazienti senza inibitori del FVIII partecipanti alla sperimentazione clinica di fase I/II. La durata mediana di esposizione negli studi è stata di 38 settimane (range: 0,8-177,2 settimane).

Le ADR osservate nei pazienti trattati con Hemlibra nelle sperimentazioni cliniche sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (Tabella 2). Le categorie di frequenza corrispondenti per ciascuna ADR si basano sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Riassunto delle reazioni avverse al farmaco ricavate dalle sperimentazioni cliniche aggregate su Hemlibra

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse (termine preferito, MedDRA)	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Trombosi del seno cavernoso	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Microangiopatia trombotica	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie vascolari	Tromboflebite superficiale	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Necrosi cutanea	Non comune
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione	Molto comune
	Piressia	Comune

Descrizione di una selezione di reazioni avverse al farmaco

Microangiopatia trombotica

Eventi di microangiopatia trombotica (TMA) sono stati segnalati nell'1,6% dei pazienti (3/189) partecipanti alle sperimentazioni cliniche e nell'8,3% di pazienti (3/36) trattati con almeno una dose di aPCC durante il trattamento con emicizumab. Tutti i 3 casi di TMA si sono verificati quando è stata somministrata in media una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più durante un episodio di trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti presentavano trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica e danno renale acuto, senza deficit severi nell'attività della ADAMTS13.

Eventi trombotici

Eventi trombotici seri sono stati segnalati nell'1,1% dei pazienti (2/189) partecipanti alle sperimentazioni cliniche e nel 5,6% di pazienti (2/36) trattati con almeno una dose di aPCC durante il trattamento con emicizumab. Entrambi gli eventi trombotici seri si sono verificati quando, durante un episodio di trattamento, è stata somministrata in media una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC, per 24 ore o più (vedere paragrafo 4.4).

Caratterizzazione dell'interazione fra il trattamento con emicizumab e il trattamento con aPCC negli studi clinici registrativi

Vi sono stati 79 episodi di trattamento con aPCC in pazienti sottoposti a profilassi con emicizumab, di cui otto (10,1%) costituiti, in media, da un ammontare cumulativo >100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più; due degli otto sono stati associati a eventi trombotici e tre sono stati associati a TMA (Tabella 3). Non vi sono stati eventi di TMA o eventi trombotici associati ai restanti episodi di trattamento con aPCC. Di tutti gli episodi di trattamento con aPCC, il 67,1% era costituito da una sola infusione < 100 U/kg.

Tabella 3 Caratterizzazione del trattamento con aPCC* negli studi BH29884 e BH29992

Durata del trattamento con aPCC	Quantità cumulativa media di aPCC nell'arco di 24 ore (U/kg/24 ore)		
	< 50	50-100	> 100
< 24 ore	6	47	13
24-48 ore	0	3	1 ^b
> 48 ore	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Un episodio di trattamento con aPCC è definito come tutte le dosi di aPCC ricevute da un paziente, per qualsiasi motivo, fino al raggiungimento di un intervallo libero da trattamento di 36 ore.

^a Microangiopatia trombotica

^b Evento trombotico

Reazioni in corrispondenza della sede di iniezione

Nelle sperimentazioni cliniche sono state segnalate reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (ISR) in misura molto frequente. Tutte le ISR osservate nelle sperimentazioni cliniche con Hemlibra sono risultate non gravi e generalmente di intensità da lieve a moderata. La maggior parte delle ISR si è risolta senza trattamento. I sintomi di ISR segnalati con maggiore frequenza sono stati eritema (7,4%), prurito (5,3%) e dolore (5,3%) in corrispondenza della sede di iniezione.

Popolazione pediatrica

La popolazione pediatrica studiata comprende in totale 95 pazienti, di cui 2 (2%) erano lattanti (da 1 mese a meno di 2 anni di età), 55 (58%) erano bambini (da 2 anni a meno di 12 anni di età) e 38 (40%) erano adolescenti (da 12 anni a meno di 18 anni di età).

Il profilo di sicurezza di Hemlibra si è rivelato complessivamente omogeneo tra lattanti, bambini, adolescenti e adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza in caso di sovradosaggio di Hemlibra è limitata.

Sintomi

Il sovradosaggio accidentale potrebbe comportare ipercoagulabilità.

Gestione

I pazienti esposti a sovradosaggio accidentale devono contattare subito il medico ed essere monitorati attentamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri emostatici sistemici, codice ATC: B02BX06.

Meccanismo d'azione

Emicizumab lega a ponte il fattore IX attivato e il fattore X allo scopo di ripristinare la funzione del fattore VIII attivato mancante, necessaria per un'efficace emostasi.

Emicizumab non presenta alcuna correlazione strutturale né omologia sequenziale con il fattore VIII e pertanto non induce né potenzia lo sviluppo di inibitori diretti del fattore VIII.

Farmacodinamica

La terapia profilattica con Hemlibra riduce l'aPTT e aumenta l'attività riportata del fattore VIII (valutata mediante un dosaggio cromogenico e fattori della coagulazione umani). Questi due marcatori farmacodinamici non riflettono il reale effetto emostatico di emicizumab *in vivo* (l'aPTT risulta eccessivamente ridotto, mentre l'attività riportata del fattore VIII potrebbe essere sovrastimata), ma forniscono un'indicazione relativa dell'effetto pro-coagulante di emicizumab.

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti (dai 12 ai 75 anni di età) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII (Studio BH29884)

La profilassi con Hemlibra è stata valutata nell'ambito di uno studio clinico randomizzato, multicentrico e in aperto condotto su 109 adolescenti e adulti di sesso maschile (di età compresa tra 12 e 75 anni) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII precedentemente sottoposti a trattamento episodico o profilattico con agenti bypassanti (aPCC e rFVIIa). Nello studio, i pazienti hanno ricevuto o la profilassi settimanale con Hemlibra (Bracci A, C e D) — 3 mg/kg una volta a settimana per 4 settimane seguiti successivamente da 1,5 mg/kg una volta a settimana — oppure non hanno ricevuto alcuna profilassi (Braccio B). L'aumento di dose a 3 mg/kg una volta a settimana era consentito dopo 24 settimane di trattamento di profilassi con Hemlibra in caso di efficacia subottimale (i.e. ≥ 2 sanguinamenti spontanei e clinicamente significativi). Durante lo studio, due pazienti sono stati sottoposti ad aumento della loro dose di mantenimento a 3 mg/kg una volta a settimana.

Cinquantatré pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica (al bisogno) con agenti bypassanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento profilattico con Hemlibra (Braccio A) o a nessuna profilassi (Braccio B), con una stratificazione in funzione del tasso di sanguinamento avvenuto nelle precedenti 24 settimane (< 9 o ≥ 9). I pazienti randomizzati al Braccio B potevano passare al trattamento con Hemlibra dopo almeno 24 settimane senza profilassi.

Quarantanove pazienti precedentemente sottoposti a terapia profilattica con agenti bypassanti sono stati arruolati nel Braccio C (profilassi con Hemlibra). I pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica (al bisogno) con agenti bypassanti che avevano partecipato allo studio osservazionale (NIS) condotto prima dell'arruolamento ma che non erano stati in grado di essere arruolati nello studio BH29884 prima della chiusura dei Bracci A e B, sono stati arruolati nel Braccio D (profilassi con Hemlibra). Il NIS è uno studio osservazionale il cui obiettivo principale è stato acquisire dati clinici dettagliati sugli episodi emorragici e sull'uso di terapie farmacologiche per il trattamento dell'emofilia in pazienti affetti da emofilia A, al di fuori del contesto di una sperimentazione interventistica.

L'obiettivo primario dello studio BH29884 è stato valutare, tra i pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica (al bisogno) con agenti bypassanti, l'effetto del trattamento profilattico settimanale con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi (Braccio A *versus* Braccio B) sul numero di sanguinamenti che hanno richiesto il trattamento con fattori della coagulazione nel corso del tempo (almeno 24 settimane o data di interruzione). Altri obiettivi secondari del confronto randomizzato tra i Bracci A

e B sono stati l'efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra nella riduzione del numero di tutti i sanguinamenti, dei sanguinamenti spontanei, dei sanguinamenti articolari e dei sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio, nonché nella valutazione della qualità della vita correlata alla salute e delle condizioni di salute dei pazienti. Il tempo di esposizione medio (+ DS) per tutti i pazienti inclusi nello studio è stato 21,38 settimane (12,01). Per ogni braccio di trattamento, i tempi di esposizione medi (+ DS) sono stati 28,86 settimane (8,37) per il Braccio A, 8,79 (3,62) per il Braccio B, 21,56 (11,85) per il Braccio C e 7,08 (3,89) per il Braccio D. Un paziente nel Braccio A si è ritirato dallo studio prima dell'inizio del trattamento con Hemlibra.

Lo studio ha inoltre valutato l'efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra paragonata con la precedente terapia episodica (al bisogno) e profilattica con agenti bypassanti (per mezzo di confronti separati) nei pazienti che avevano partecipato allo studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento (rispettivamente Bracci A e C). In questo confronto, sono stati inclusi soltanto i pazienti partecipanti allo studio osservazionale in quanto i dati relativi ai sanguinamenti e al trattamento sono stati raccolti con il medesimo grado di granularità in entrambi i periodi.

Nello studio BH29884, tutti gli obiettivi primari e secondari sono stati soddisfatti (vedere Tabelle 4 e 5 di seguito).

Tabella 4 Studio BH29884: panoramica dell'efficacia (popolazione *intent-to-treat*)

Endpoint	Braccio B: nessuna profilassi	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana
	N = 18	N = 35
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% di riduzione (RR), p-value	87% (0,13), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
ABR mediano (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Tutti i sanguinamenti		
ABR (IC al 95%)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% di riduzione (RR), p-value	80% (0,20), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Sanguinamenti spontanei trattati		
ABR (IC al 95%)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% di riduzione (RR), p-value	92% (0,08), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Sanguinamenti articolari trattati		
ABR (IC al 95%)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% di riduzione (RR), p-value	89% (0,11), 0,0050	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati		
ABR (IC al 95%)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% di riduzione (RR), p-value	95% (0,05), 0,0002	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono stati calcolati per mezzo di un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il p-value da un test di Wald stratificato, per il confronto dei tassi di sanguinamenti tra bracci specifici.</p> <p>Braccio B: comprende il solo periodo di nessuna profilassi.</p> <p>Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).</p> <p>Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti.</p> <p>Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con agenti bypassanti.</p> <p>Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose.</p> <p>I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane.</p> <p>ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.</p>		

Nell'analisi intra-paziente, la profilassi con Hemlibra ha determinato una riduzione statisticamente significativa ($p = 0,0003$) e clinicamente rilevante (79%) del tasso di sanguinamenti (ABR) per i sanguinamenti trattati rispetto a quanto registrato con la precedente profilassi con agenti bypassanti nello studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Studio BH29884: tasso di sanguinamenti annualizzato (ABR) della profilassi con Hemlibra relativo al confronto intra-paziente - Sanguinamenti trattati (pazienti NIS)

Endpoint	Braccio C _{NIS} : trattamento profilattico precedente con agenti bypassanti N = 24	Braccio C: Hemlibra 1,5 mg/kg ogni settimana N = 24
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
ABR mediano (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% di riduzione (RR), p-value	79% (0,21), 0,0003	
<p>Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) derivano da un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il p-value da un test di Wald stratificato per il confronto dell'ABR tra bracci specifici.</p> <p>I dati per il confronto intra-paziente sono tratti dallo studio osservazionale (NIS). Sono inclusi soltanto i pazienti che hanno partecipato al NIS e allo studio BH29884. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose.</p> <p>Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti.</p> <p>Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).</p> <p>ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.</p>		

Nello studio BH29884, la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nei pazienti di età ≥ 18 anni è stata valutata alla Settimana 25 per mezzo del questionario *Haemophilia-specific Quality of Life* (Haem-A-QoL) per gli adulti. Al basale, i punteggi totali (media = 41,14 e 44,58, rispettivamente) e i punteggi della scala della salute fisica (*Physical Health Scale*) (media = 52,41 e 57,19, rispettivamente) sono risultati simili per la profilassi con Hemlibra e l'assenza di profilassi. La Tabella 6 fornisce una sintesi del confronto tra braccio di profilassi con Hemlibra (Braccio A) e braccio senza alcuna profilassi (Braccio B), al punteggio totale nel questionario Haem-A-QoL e sulla scala della salute fisica, dopo 24 settimane di trattamento con correzione per il basale. La profilassi settimanale con Hemlibra ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispetto all'assenza di profilassi per quanto concerne gli endpoint predefiniti relativi al punteggio totale nel questionario Haem-A-QoL e al punteggio sulla scala della salute fisica (*Physical Health Scale*) alla valutazione della Settimana 25.

Tabella 6 Studio BH29884: punteggi nel questionario Haem-A-QoL nei pazienti ≥ 18 anni dopo 24 settimane

Punteggi nel questionario Haem-A-QoL dopo 24 settimane	Braccio B: nessuna profilassi (n = 14)	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana (n = 25)
Punteggio totale		
Media corretta	43,21	29,2
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)	14,01 (5,56; 22,45)	
p-value	0,0019	
Salute fisica		
Media corretta	54,17	32,61
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-value	0,0029	
Braccio B: comprende solo il periodo di nessuna profilassi. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. Le scale Haem-A QoL vanno da 0 a 100; i punteggi più bassi riflettono una migliore HRQoL. Differenza clinicamente rilevante: punteggio totale: 7 punti; salute fisica: 10 punti.		

Nello studio BH29884, le condizioni di salute dei pazienti sono state valutate in base al questionario *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire* (EQ-5D-5L). La Tabella 7 fornisce una sintesi del confronto tra braccio di profilassi con Hemlibra (Braccio A) e braccio non sottoposto ad alcuna profilassi (Braccio B), sulla scala dell'indice di utilità EQ-5D-5L e sulla scala analogica visiva, dopo 24 settimane di trattamento con correzione per il basale. La somministrazione settimanale di Hemlibra ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispetto all'assenza di profilassi, negli endpoint predefiniti relativi alla scala dell'indice di utilità EQ-5D-5L e alla scala analogica visiva alla valutazione della Settimana 25.

Tabella 7 Studio BH29884: punteggi nel questionario EQ-5D-5L nei pazienti ≥ 12 anni dopo 24 settimane

Punteggi nel questionario EQ-5D-5L dopo 24 settimane	Braccio B: nessuna profilassi (n = 16)	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana (n = 29)
Scala analogica visiva		
Media corretta	74,36	84,08
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
p-value	0,0171	
Punteggio dell'indice di utilità		
Media corretta	0,65	0,81
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
p-value	0,0014	
Braccio B: comprende solo il periodo di nessuna profilassi. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (up-titration), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico da 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. I punteggi più elevati indicano una migliore qualità della vita. Differenza clinicamente rilevante: VAS: 7 punti; punteggio dell'indice di utilità: 0,07 punti.		

Pazienti pediatrici (età < 12 anni, o da 12 a 17 anni di peso < 40 kg) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII (Studio BH29992) (analisi ad interim)

La profilassi settimanale con Hemlibra è stata valutata in uno studio clinico a braccio singolo, multicentrico e in aperto condotto su pazienti pediatrici (di età < 12 anni o compresa tra 12 e 17 anni di peso < 40 kg) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII. I pazienti hanno ricevuto Hemlibra in profilassi a 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane, seguiti successivamente da 1,5 mg/kg una volta a settimana.

Lo studio ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia, compresa l'efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra rispetto al precedente trattamento episodico e profilattico con agenti bypassanti nei pazienti che avevano partecipato allo studio osservazionale (NIS) condotto prima dell'arruolamento (analisi intra-paziente).

Al momento dell'analisi *ad interim*, lo studio clinico aveva arruolato 60 pazienti di sesso maschile: due di età < 2 anni, 17 di età compresa tra 2 e < 6 anni, 38 di età compresa tra 6 e < 12 anni e 3 di età ≥ 12 anni, per complessivi 57 pazienti di età < 12 anni e valutabili per l'efficacia. Il tasso di sanguinamenti annualizzato (ABR) e la percentuale di pazienti senza sanguinamenti sono stati calcolati per 23 pazienti di età < 12 anni sottoposti a profilassi settimanale con Hemlibra per almeno 12 settimane (vedere Tabella 7). Il tempo mediano di osservazione per questi pazienti è stato di 38,1 settimane (range: 12,7-41,6 settimane).

I risultati di efficacia dell'analisi *ad interim* dello studio BH29992 sono riassunti qui di seguito (vedere Tabella 8 e 9). In totale, 20 pazienti su 23 (87%) non hanno presentato alcun sanguinamento trattato, mentre 8 su 23 (34,8%) non hanno sviluppato alcun sanguinamento durante la profilassi con Hemlibra (vedere Tabella 8).

Tabella 8 Studio BH29992: sintesi dell'efficacia (analisi *ad interim*)

Endpoint	ABR (IC al 95%) N = 23	ABR mediano (IQR) N = 23	% senza sanguinamenti (IC al 95%) N = 23
Sanguinamenti trattati	0,2 (0,06; 0,62)	0 (0; 0)	87 (66,4; 97,2)
Tutti i sanguinamenti	2,9 (1,75; 4,94)	1,5 (0; 4,53)	34,8 (16,4; 57,3)
Sanguinamenti spontanei trattati	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Sanguinamenti articolari trattati	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattate	Non stimabile*	0 (0; 0)	100 (85,2; 100)

*Nessun sanguinamento segnalato a carico delle articolazioni bersaglio trattato

ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile

Nell'analisi intra-paziente, la profilassi settimanale con Hemlibra ha determinato una riduzione clinicamente rilevante (99%) del tasso di sanguinamenti trattati in tredici pazienti pediatrici dopo almeno 12 settimane di terapia rispetto al tasso di sanguinamenti registrato nello studio osservazionale (NIS) condotto prima dell'arruolamento.

Tabella 9 Studio BH29992: Tasso di sanguinamenti annualizzato (ABR) relativo al confronto intra-paziente della profilassi con Hemlibra in pazienti pediatrici < 12 anni di età (analisi *ad interim*) – sanguinamenti trattati (pazienti NIS)

Endpoint	Precedente trattamento con agenti bypassanti * (N = 13)	Profilassi con Hemlibra (N = 13)
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	17,2 (12,38; 23,76)	0,2 (0,06; 0,76)
% di riduzione RR (IC al 95%)	99% 0,01 (0,004; 0,044)	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	7,7 (0,2; 36)	84,6 (54,6; 98,1)
ABR mediano (IQR)	14,3 (11,02; 24,35)	0 (0; 0)

ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza

* Precedente trattamento profilattico per 12 pazienti; precedente trattamento episodico (al bisogno) per 1 soggetto

L'esperienza relativa all'uso degli agenti bypassanti durante gli interventi chirurgici e le procedure è limitata. L'uso degli agenti bypassanti durante gli interventi chirurgici e le procedure è stato stabilito dallo sperimentatore.

Immunogenicità

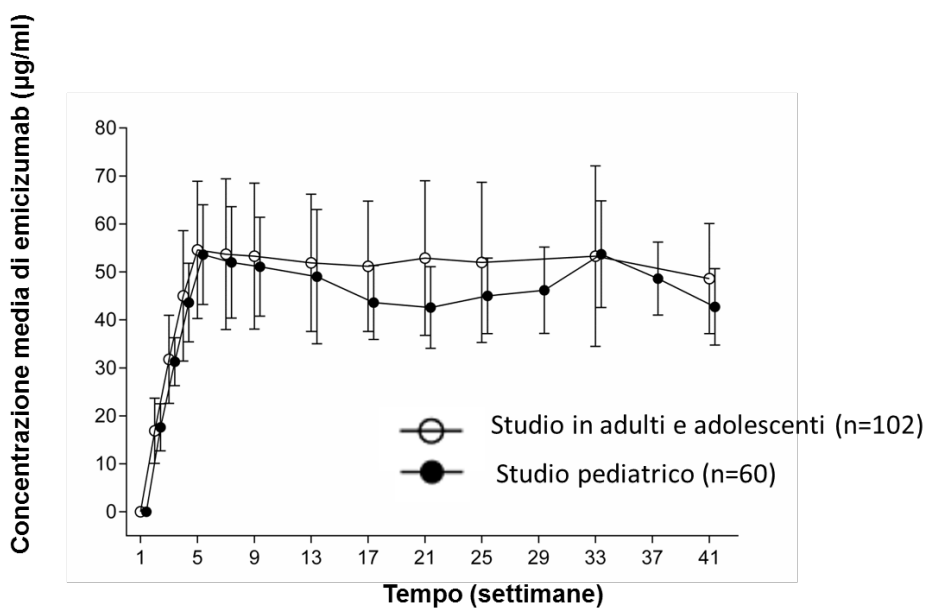
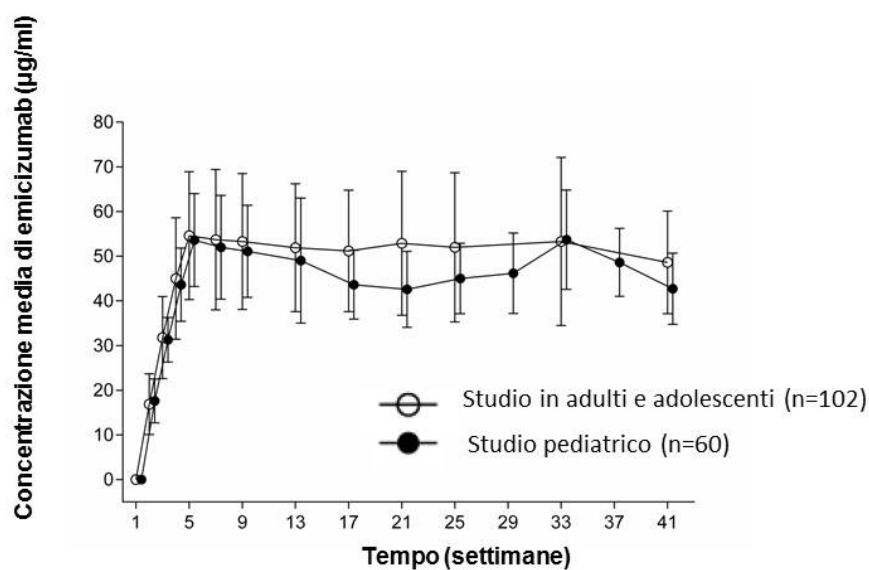
Come si osserva con tutte le proteine utilizzate a scopo terapeutico, esiste la possibilità che nei pazienti trattati con emicizumab si sviluppi una risposta immunitaria. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, sono stati complessivamente analizzati 189 pazienti allo scopo di rilevare anticorpi anti-emicizumab. Nelle sperimentazioni di fase I/II, quattro pazienti (2,1%) sono risultati positivi agli anticorpi anti-emicizumab, tutti sono risultati non neutralizzanti.

I dati riflettono il numero di pazienti i cui esiti dei test sono stati considerati positivi agli anticorpi anti-emicizumab utilizzando un saggio immuno-assorbente legato a un enzima (ELISA). I risultati del test di immunogenicità possono essere influenzati da numerosi fattori, tra cui sensibilità e specificità del metodo usato, del trattamento del campione, del momento di prelievo del campione, dei farmaci concomitanti e della malattia sottostante. Per questi motivi, il confronto dell'incidenza di anticorpi anti-emicizumab con l'incidenza di anticorpi contro altri medicinali può essere fuorviante.

In caso di segni clinici di perdita di efficacia, si deve considerare la possibilità di cambiare il trattamento.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Hemlibra in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del deficit ereditario del fattore



La C_{trough} e la C_{max} medie (\pm DS) previste allo stato stazionario (*steady state*) erano rispettivamente pari a $52,2 \pm 13,5$ $\mu\text{g/ml}$ e $56,5 \pm 13,5$ $\mu\text{g/ml}$. Il rapporto medio (\pm DS) di $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ allo stato stazionario (*steady state*) corrispondeva a $1,07 \pm 0,03$.

Nei soggetti sani, la biodisponibilità assoluta a seguito della somministrazione sottocutanea di 1 mg/kg è risultata compresa tra l'80,4% e il 93,1%, a seconda della sede di iniezione. Sono stati osservati profili farmacocinetici simili a seguito della somministrazione sottocutanea nell'addome, nel braccio e nella coscia. Emicizumab può essere somministrato indifferentemente nelle suddette sedi anatomiche (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Dopo una singola dose endovenosa da 0,25 mg/kg di emicizumab nei soggetti sani, il volume di distribuzione allo stato stazionario (*steady state*) è risultato essere pari a 106 ml/kg (i.e. 7,4 l in un adulto di 70 kg).

In pazienti affetti da emofilia A, il volume di distribuzione (V/F) apparente, stimato dall'analisi della popolazione PK (farmacocinetica) a seguito di somministrazioni sottocutanee multiple di emicizumab, è stato pari a 11,4 l.

Metabolismo

Il metabolismo di emicizumab non è stato studiato. Gli anticorpi IgG sono principalmente catabolizzati mediante proteolisi lisosomiale e successivamente eliminati o riutilizzati dall'organismo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione endovenosa di 0,25 mg/kg nei soggetti sani, la clearance totale di emicizumab è stata pari a 3,26 ml/kg/die (ossia 0,228 l/die in un adulto di 70 kg), mentre l'emivita terminale media è stata di 26,7 giorni.

Dopo una singola iniezione sottocutanea in soggetti sani, l'emivita di eliminazione corrispondeva a circa 4-5 settimane.

Dopo iniezioni sottocutanee multiple nei pazienti affetti da emofilia A, la clearance apparente era pari a 0,244 l/die, mentre l'emivita di eliminazione apparente ammontava a 27,8 giorni.

Linearità della dose

Nei pazienti affetti da emofilia A, emicizumab, in un range posologico da 0,3 a 3 mg/kg una volta a settimana, ha evidenziato, dopo somministrazione sottocutanea, una farmacocinetica proporzionale alla dose.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di emicizumab è stato valutato in un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente 59 bambini (meno di 12 anni di età) e 38 adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) affetti da emofilia A. Un'analisi descrittiva supplementare dei dati farmacocinetici raccolti dallo Studio BH29992 è stata eseguita in due bambini di età compresa tra 1 mese e < 2 anni, 55 bambini di età compresa tra ≥ 2 anni e < 12 anni e 3 adolescenti da 12 a 17 anni di età.

L'età non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab nei pazienti pediatrici.

Anziani

L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di emicizumab è stato valutato in un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente tre soggetti di età uguale o superiore a 65 anni (nessun soggetto aveva più di 75 anni di età). La clearance è aumentata con l'avanzare dell'età, ma non sono state osservate differenze clinicamente importanti nella farmacocinetica di emicizumab tra i soggetti di età < 65 anni e quelli di età \geq 65 anni.

Etnia

Dalle analisi farmacocinetiche di popolazione nei pazienti affetti da emofilia A è emerso che l'etnia non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab. Per questo fattore demografico non è necessaria alcuna correzione della dose.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi dedicati in merito all'effetto esercitato dalla compromissione renale sulla farmacocinetica di emicizumab.

La sicurezza e l'efficacia di emicizumab nei pazienti con compromissione renale non sono state analizzate in modo specifico. I dati disponibili sull'uso di Hemlibra nei pazienti con lieve compromissione renale sono limitati. Non esistono dati sull'uso di Hemlibra nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa. Una lieve compromissione renale non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab.

Emicizumab è un anticorpo monoclonale che viene eliminato tramite catabolismo anziché mediante escrezione renale. Non si prevede che siano necessarie modifiche della dose nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi dedicati a studiare l'effetto esercitato dalla compromissione epatica sulla farmacocinetica di emicizumab. La maggior parte dei pazienti affetti da emofilia A nell'analisi farmacocinetica di popolazione presentava una funzionalità epatica normale (livelli di bilirubina e aspartato aminotransferasi [AST] \leq il limite superiore della norma [ULN], n = 113) o lieve compromissione epatica (livelli di bilirubina \leq ULN e di AST $>$ ULN o livelli di bilirubina $<$ 1,0-1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST, n = 17). Una lieve compromissione epatica non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab (vedere paragrafo 4.2). La sicurezza e l'efficacia di emicizumab nei pazienti con compromissione epatica non sono state analizzate in modo specifico. Nelle sperimentazioni cliniche sono stati inclusi pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. Non esistono dati sull'uso di Hemlibra nei pazienti con compromissione epatica severa.

Emicizumab è un anticorpo monoclonale che viene eliminato tramite catabolismo anziché mediante metabolismo epatico. Non si prevede che siano necessarie modifiche della dose nei pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità acuta o a dosi ripetute, compresi gli endpoint farmacologici di sicurezza e quelli relativi alla tossicità per la riproduzione.

Fertilità

Emicizumab non ha prodotto alterazioni negli organi riproduttivi delle scimmie *Cynomolgus* di sesso maschile o femminile fino alla dose massima testata di 30 mg/kg/settimana (equivalente a 11 volte l'esposizione umana alla dose massima di 3 mg/kg/settimana sulla base dell'AUC).

Teratogenicità

Non esistono dati sui possibili effetti indesiderati prodotti da emicizumab sullo sviluppo embrionofetale.

Reazioni in corrispondenza della sede di iniezione

Sono stati osservati negli animali dopo iniezione sottocutanea emorragia reversibile, infiltrazione perivascolare di cellule mononucleate, degenerazione/necrosi ed edema endoteliale del tessuto sottocutaneo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina
L-istidina
Acido L-aspartico
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra Hemlibra e le siringhe in polipropilene o policarbonato e gli aghi in acciaio inox.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

2 anni.

Una volta tolti dal frigorifero, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30°C) per un massimo di 7 giorni.

Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. In caso di conservazione fuori dal frigorifero e successiva refrigerazione, il tempo combinato totale fuori dalla refrigerazione non deve superare i 7 giorni. I flaconcini non devono mai essere esposti a temperature superiori a 30° C. I flaconcini conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30°C devono essere eliminati.

Flaconcino forato e siringa riempita

Dal punto di vista microbiologico, dopo il trasferimento dal flaconcino alla siringa, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, consultare il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hemlibra 30 mg/ml soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 ml con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off*. Ogni flaconcino contiene 30 mg di emicizumab in 1 ml di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 ml con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off*. Ogni flaconcino contiene 60 mg di emicizumab in 0,4 ml di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 ml con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off*. Ogni flaconcino contiene 105 mg di emicizumab in 0,7 ml di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 ml con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off*. Ogni flaconcino contiene 150 mg di emicizumab in 1 ml di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione di Hemlibra è una soluzione per iniezione sottocutanea sterile, priva di conservanti e pronta all'uso, che non necessita di diluizione.

Prima della somministrazione, Hemlibra deve essere ispezionato visivamente per garantire l'assenza di particelle o alterazioni del colore. Hemlibra è una soluzione da incolore a leggermente gialla. Qualora siano visibili delle particelle o il prodotto presenti alterazioni del colore, la soluzione deve essere scartata.

Non agitare.

I flaconcini di Hemlibra soluzione iniettabile sono esclusivamente monouso.

Per prelevare la soluzione di Hemlibra dal flaconcino e iniettarla per via sottocutanea sono necessari una siringa, un ago di trasferimento e un ago per iniezione (vedere di seguito le caratteristiche che sono raccomandate).

Per le iniezioni sino a una dose massima di 1 ml di soluzione di Hemlibra, deve essere usata una siringa da 1 ml, mentre per l'iniezione di dosi superiori a 1 ml e fino a 2 ml, occorre utilizzare una siringa da 2-3 ml.

Consultare le "Istruzioni per l'uso" di Hemlibra per le istruzioni sulla gestione in caso di combinazione di più flaconcini in una siringa. Non devono essere utilizzate diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/ml e 150 mg/ml) quando si combinano più flaconcini per somministrare la dose prescritta.

Siringa da 1 ml

Criteri: siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock scala graduata da 0,01 ml.

Siringa da 2-3 ml

Criteri: siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,1 ml.

Ago di trasferimento

Criteri: in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 18 G, lungo 35 mm, preferibilmente con punta semi-smussata.

Ago per iniezione

Criteri: in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 26 G, lungo preferibilmente 9 mm o al massimo 13 mm, preferibilmente dotato di dispositivo di sicurezza dell'ago.

Per maggiori informazioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2 e foglio illustrativo (paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso").

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
1211 Wien
Austria

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

● **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

● **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Hemlibra in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo è finalizzato ad accrescere la comunicazione e la formazione di medici e pazienti riguardo agli importanti rischi identificati di eventi tromboembolici e di microangiopatia trombotica, associati all'uso concomitante di emicizumab e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC); all'importante rischio potenziale di sanguinamento pericoloso per la vita dovuto a un'errata interpretazione dei test della coagulazione standard (inaffidabili nei pazienti trattati con emicizumab) e a fornire informazioni sulla relativa modalità di gestione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Hemlibra è in commercio, tutti gli operatori sanitari, i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente, che prescrivono, dispensano o utilizzano Hemlibra abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per i medici
- Materiale educativo per i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente
- Materiale educativo per gli operatori di laboratorio

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- Scheda di allerta per il paziente
- **La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - Breve introduzione a emicizumab (classe chimica, modalità d'azione, farmacodinamica e indicazione)
 - Informazioni rilevanti (ad es. gravità, severità, frequenza, tempo all'insorgenza, reversibilità come applicabile) dei seguenti problemi di sicurezza associati all'uso di Hemlibra:
 - eventi tromboembolici associati all'uso concomitante di emicizumab e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC),
 - microangiopatia trombotica associata all'uso concomitante di emicizumab e aPCC,
 - sanguinamento pericoloso per la vita dovuto a un'errata interpretazione dei test della coagulazione standard (inaffidabili nei pazienti trattati con emicizumab)
 - Linee guida sull'uso di agenti bypassanti in concomitanza con emicizumab, incluse le informazioni seguenti:
 - Il trattamento profilattico con agenti bypassanti deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con emicizumab;
 - I medici sono tenuti a discutere con tutti i pazienti e/o le persone che si prendono cura del paziente la dose e la posologia esatte degli agenti bypassanti da utilizzare,

- se necessari durante la profilassi con emicizumab;
 - Emicizumab incrementa la capacità coagulativa del paziente, pertanto può essere necessario aggiustare la dose e la durata del trattamento con agenti bypassanti a seconda della sede e della portata del sanguinamento, nonché delle condizioni cliniche del paziente;
 - Per tutti gli agenti di coagulazione (aPCC, rFVIIa, FVIII, ecc.), si deve prendere in considerazione l'idea di controllare il sanguinamento prima di ripeterne la somministrazione;
 - L'utilizzo di aPCC deve essere evitato, a meno che non ci siano altre opzioni/alternative terapeutiche disponibili e in caso vanno seguite le raccomandazioni posologiche per aPCC, qualora aPCC rappresenti l'unica opzione.
 - Nel considerare il trattamento con aPCC, i medici curanti devono valutare attentamente il rischio di TMA e di tromboembolismo rispetto a quello del sanguinamento.
 - Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab su determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità nel contesto con emicizumab, e avvertenza che tali test non devono essere usati per monitorare l'attività di emicizumab, determinare la necessità di una terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o misurare gli inibitori del fattore VIII.
 - Informazioni sui test e sulle metodiche non influenzati da emicizumab, che possono essere usati per monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del FVIII;
 - Elenco dei test di laboratorio non influenzati da emicizumab;
 - Promemoria in merito alla necessità che tutti i pazienti sottoposti a trattamento con emicizumab debbano ricevere una Scheda di allerta per il paziente e alla necessità di doverla portare sempre con sé e di mostrarla agli operatori sanitari che possono somministrare loro un trattamento e agli operatori di laboratorio che eseguono i test della coagulazione;
 - Promemoria in merito alla necessità di segnalare gli eventi avversi associati all'uso di emicizumab.
- **La Scheda di allerta per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Istruzioni per i pazienti affinché portino sempre con sé la scheda, anche in condizioni di emergenza, e la presentino in occasione di visite con medici, in cliniche ospedaliere, persone che si prendono cura del paziente, operatori di laboratorio o farmacisti, per informare in merito al trattamento e ai rischi di emicizumab;
 - Informazioni su eventi tromboembolici o eventi di microangiopatia trombotica gravi, potenzialmente letali, osservati con l'uso concomitante di emicizumab e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), in pazienti sottoposti a profilassi con emicizumab;
 - Linee guida sull'uso di agenti bypassanti in concomitanza con emicizumab e sulle raccomandazioni posologiche per pazienti che necessitano di trattamento con agenti bypassanti nel contesto perioperatorio;
 - Avvertenza in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità, e informazione riguardo i dosaggi di singoli fattori che si avvalgono di metodiche cromogeniche o immunologiche che non sono influenzati da emicizumab e possono essere usati per monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del fattore VIII;
 - Dati di contatto del medico prescrittore di emicizumab per il paziente.

Il materiale educativo per i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente deve contenere:

- Foglio illustrativo
- Guida per i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente
- **La guida per i pazienti/ persone che si prendono cura del paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Cos'è emicizumab, come è stato testato emicizumab e come usare emicizumab;
 - Avvertenza in merito ai rischi associati all'uso concomitante di agenti bypassanti e Hemlibra e alla necessità di consultare il loro medico se ricevono concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) in concomitanza alla prescrizione o al trattamento con Hemlibra;
 - Descrizione dei segni e sintomi dei seguenti problemi di sicurezza e promemoria riguardo l'importanza di interrompere immediatamente l'uso di Hemlibra e di aPCC e di informare il medico curante in caso di comparsa dei sintomi:
 - Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)
 - Coaguli di sangue (tromboembolismo)
 - Informazioni sulla necessità di ricevere una Scheda di allerta per il paziente e alla necessità di portarla sempre con sé e di mostrarla agli operatori sanitari che possono somministrare un trattamento;
 - Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità, e all'importanza di mostrare la Scheda di allerta per il paziente agli operatori sanitari che possono somministrare loro un trattamento e agli operatori di laboratorio che eseguono i test della coagulazione;
 - Promemoria in merito alla necessità di segnalare gli eventi avversi al medico curante.

Il materiale educativo per gli operatori di laboratorio deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli Operatori di laboratorio
- **La guida per gli operatori di laboratorio** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Classe chimica, modalità d'azione, farmacodinamica e indicazione per emicizumab
 - Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, che influenza la loro affidabilità e non rispecchia accuratamente lo stato emostatico del paziente durante la profilassi con emicizumab. Avvertenza che tali test non devono essere usati per monitorare l'attività di emicizumab, determinare la necessità di una terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o misurare gli inibitori del FVIII;
 - Informazioni sui test e sulle metodiche non influenzati da emicizumab e che possono essere usati per monitorare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del FVIII;
 - Elenco dei test di laboratorio non influenzati da emicizumab;
 - Raccomandazione per il direttore del laboratorio di contattare il medico curante del paziente per discutere di eventuali anomalie nei risultati dei test.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hemlibra 30 mg/ml soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 30 mg di emicizumab a una concentrazione di 30 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
30 mg/1 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

hemlibra 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 30 mg/ml soluzione iniettabile
emicizumab
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mg/1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 0,4 ml contiene 60 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
60 mg/0,4 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

hemlibra 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile
emicizumab
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 mg/0,4 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 0,7 ml contiene 105 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
105 mg/0,7 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

hemlibra 105 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile
emicizumab
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

105 mg/0,7 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 150 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
150 mg/1 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

hemlibra 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile
emicizumab
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mg/1 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hemlibra 30 mg/ml soluzione iniettabile emicizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'uso di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Hemlibra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hemlibra
3. Come usare Hemlibra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hemlibra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Hemlibra e a cosa serve

Cos'è Hemlibra

Hemlibra contiene il principio attivo "emicizumab", che appartiene a un gruppo di medicinali denominati "anticorpi monoclonali". Gli anticorpi monoclonali sono un tipo di proteina che riconosce e si lega a un bersaglio nell'organismo.

A cosa serve Hemlibra

Hemlibra è un medicinale utilizzato per il trattamento di pazienti di tutte le età affetti da emofilia A, che hanno sviluppato gli inibitori del fattore VIII.

Il medicinale previene i sanguinamenti o riduce il numero di sanguinamenti nelle persone affette da questa condizione. L'emofilia A è una malattia ereditaria causata dalla mancanza di fattore VIII, una sostanza essenziale per la coagulazione del sangue e l'interruzione di un eventuale sanguinamento.

Come funziona Hemlibra

I pazienti affetti da emofilia A sono in genere trattati con un'infusione (flebo) di fattore VIII sostitutivo, ma alcuni sviluppano inibitori del fattore VIII (anticorpi diretti contro il fattore VIII), che ne impediscono l'azione. Tuttavia, Hemlibra non è influenzato dagli inibitori del fattore VIII poiché la sua struttura è diversa dal fattore VIII.

2. Cosa deve sapere prima di usare Hemlibra

Non usi Hemlibra:

- se è allergico a emicizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Hemlibra.

Avvertenze e precauzioni

Prima di iniziare a usare Hemlibra è molto importante che lei parli con il medico in merito all'utilizzo di "agenti bypassanti" (medicinali che favoriscono la coagulazione del sangue ma che agiscono in modo diverso dal fattore VIII). **Questo perché può essere necessario modificare il trattamento con agenti bypassanti durante il trattamento con Hemlibra.** Tra gli esempi di agenti bypassanti ci sono il concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) e il FVIIa ricombinante (rFVIIa). Possono verificarsi effetti indesiderati gravi e che potenzialmente mettono in pericolo di vita, quando aPCC è utilizzato in pazienti che sono anche in trattamento con Hemlibra:

Effetti indesiderati potenzialmente gravi associati all'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra

- **Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)**
 - Si tratta di una condizione grave e potenzialmente letale.
 - Nelle persone con questa condizione, il rivestimento dei vasi sanguigni può danneggiarsi e potrebbero formarsi coaguli di sangue nei piccoli vasi. In alcuni casi, ciò può causare danno ai reni e ad altri organi.
 - Sia prudente se è ad alto rischio di sviluppare questa malattia (se ha avuto questa malattia in passato o se ne ha sofferto un suo familiare) o se sta assumendo medicinali che possono aumentare il rischio di sviluppare questa malattia, come ciclosporina, chinino o tacrolimus.
 - È importante conoscere i sintomi della microangiopatia trombotica qualora si sviluppi questa condizione (per un elenco dei sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Interrompa l'uso di Hemlibra e di aPCC e si rivolga immediatamente a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate qualsiasi sintomo di microangiopatia trombotica.

- **Formazione di coaguli di sangue (tromboembolismo)**
 - In rari casi, un coagulo di sangue può formarsi all'interno dei vasi sanguigni e ostruirli; ciò può mettere potenzialmente in pericolo di vita.
 - È importante conoscere i sintomi della formazione di tali coaguli di sangue interni qualora si sviluppino (per un elenco dei sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Interrompa l'uso di Hemlibra e di aPCC e si rivolga subito a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate qualsiasi sintomo della formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni.

Bambini di età inferiore a 1 anno

Nei bambini di età inferiore a un anno, il sistema sanguigno è ancora in fase di sviluppo. Se suo figlio ha meno di un anno, il medico può prescrivere Hemlibra solo dopo avere attentamente valutato i benefici e i rischi attesi dall'utilizzo di questo medicinale.

Altri medicinali e Hemlibra

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

- Utilizzo di un agente bypassante durante il trattamento con Hemlibra
 - **Prima di iniziare a usare Hemlibra, parli con il medico e segua attentamente le sue istruzioni su quando utilizzare l'agente bypassante, nonché alla dose e alla posologia da adottare.** Hemlibra incrementa la capacità di coagulazione del suo sangue. Per questo motivo, la dose necessaria dell'agente bypassante potrebbe essere inferiore a quella usata prima di iniziare il trattamento con Hemlibra.
 - **Utilizzi aPCC solo se** non possono essere utilizzati altri trattamenti. Se il ricorso all'aPCC è richiesto, parli con il suo medico se lei ritiene di dover assumere una dose totale superiore a 50 unità/kg di aPCC. Per maggiori informazioni sull'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra, vedere nel paragrafo 2 "Effetti indesiderati potenzialmente gravi associati all'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra".
 - Nonostante l'esperienza limitata nella somministrazione concomitante di antifibrinolitici con aPCC o rFVIIa nei pazienti trattati con Hemlibra, deve sapere che esiste la possibilità che si manifestino eventi trombotici con l'uso di antifibrinolitici somministrati per via endovenosa in associazione ad aPCC o rFVIIa.

Esami di laboratorio

Informi il medico che sta assumendo Hemlibra prima di sottoporsi a esami di laboratorio per misurare la capacità di coagulazione del sangue. Questo perché Hemlibra nel sangue potrebbe interferire con alcuni esami, determinando risultati non accurati.

Gravidanza e allattamento

- Durante il trattamento con Hemlibra e per 6 mesi dopo l'ultima iniezione del medicinale, usi un metodo contraccettivo efficace.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Il medico valuterà i benefici che le apporterebbe il trattamento con Hemlibra rispetto ai possibili rischi per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare e usare macchinari.

3. Come usare Hemlibra

Hemlibra è fornito in flaconcini monouso, come soluzione pronta all'uso che non necessita di diluizione.

Un medico qualificato nel trattamento dei pazienti affetti da emofilia la inizierà alla terapia con Hemlibra. Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti l'operatore sanitario.

Tenga un registro

Ogni volta che usa Hemlibra, registri la denominazione e il numero di lotto del medicinale.

Quanto Hemlibra usare

La dose di Hemlibra dipende dal peso corporeo e il suo medico calcolerà la dose (in mg) e la corrispondente quantità di Hemlibra soluzione (in ml) da iniettare.

- **Settimana dalla 1 alla 4:** la dose corrisponde a 3 milligrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo, iniettati una volta a settimana.
- **A partire dalla Settimana 5:** la dose corrisponde a 1,5 milligrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo, iniettati una volta a settimana.

Non devono essere combinate diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/ml e 150 mg/ml) quando si costituisce il volume totale da iniettare.

La quantità di Hemlibra soluzione somministrata in ogni iniezione non deve superare i 2 ml.

Come viene somministrato Hemlibra

Se lei si inietta Hemlibra da solo o se la persona che si prende cura di lei esegue l'iniezione, lei o la persona che si prende cura di lei deve leggere attentamente e seguire le istruzioni riportate nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

- Hemlibra viene somministrato mediante iniezione al di sotto della pelle (per via sottocutanea).
- Il medico o l'infermiere le mostrerà come iniettare Hemlibra.
- Dopo aver ricevuto l'opportuno addestramento, lei dovrebbe essere in grado di iniettarsi il medicinale a casa, autonomamente o con l'aiuto di una persona che si prende cura di lei.
- Per inserire correttamente l'ago al di sotto della pelle, con la mano libera sollevi un lembo di pelle molle, pizzicandola in corrispondenza della sede di iniezione precedentemente disinfettata. Questa operazione è importante per garantire che l'iniezione venga praticata al di sotto della pelle (nel tessuto adiposo) ma non più in profondità (nel muscolo). L'iniezione nel muscolo potrebbe causare fastidio.
- Prepari e somministri l'iniezione in condizioni di pulizia e assenza di germi, avvalendosi di una tecnica asettica. Il medico o l'infermiere le fornirà maggiori informazioni in merito.

Dove iniettare Hemlibra

- Il medico le mostrerà le aree corporee più adatte per l'iniezione di Hemlibra.
- Le sedi raccomandate in cui praticare l'iniezione sono la parte frontale della vita (parte inferiore dell'addome), la parte superiore esterna delle braccia o la parte frontale delle cosce. Usi solo le sedi raccomandate per l'iniezione.
- Per ogni iniezione, occorre scegliere un'area del corpo diversa rispetto a quella usata l'ultima volta.
- Non pratici le iniezioni in aree dove la pelle è arrossata, dolorante o indurita oppure dove sono presenti lividi, nei o cicatrici.
- Durante l'uso di Hemlibra, eventuali altri medicinali iniettati al di sotto della pelle devono essere somministrati in un'area diversa.

Uso di siringhe e aghi

- Per prelevare la soluzione di Hemlibra con la siringa dal flaconcino e iniettarla al di sotto della pelle sono necessari una siringa, un ago di trasferimento e un ago per iniezione.
- Siringhe, aghi di trasferimento e aghi per iniezione non sono inclusi in questa confezione. Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 6 "Cosa serve per la somministrazione di Hemlibra e non è contenuto in questa confezione".
- Si accerti di usare un nuovo ago per iniezione a ogni iniezione e di eliminarlo dopo un singolo utilizzo.
- Per l'iniezione fino ad una dose massima di 1 ml di soluzione di Hemlibra deve essere usata una siringa da 1 ml.
- Per l'iniezione di dosi di soluzione di Hemlibra superiori a 1 ml e fino a 2 ml occorre utilizzare una siringa da 2-3 ml.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Hemlibra può essere usato negli adolescenti e nei bambini di ogni età.

- Un bambino può autoiniettarsi il medicinale a condizione che l'operatore sanitario e uno dei genitori o la persona che si prende cura del bambino siano d'accordo. L'autoiniezione è sconsigliata nei bambini di età inferiore a 7 anni.

Se usa più Hemlibra di quanto deve

Se lei usa più Hemlibra di quanto deve, informi immediatamente il suo medico. Questo perché potrebbe essere esposto al rischio di sviluppare effetti indesiderati come la formazione di coaguli di sangue. Usi Hemlibra seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di usare Hemlibra

- Se dimentica l'iniezione settimanale programmata, inietti la dose dimenticata il prima possibile, prima del giorno della successiva dose programmata. In seguito, continui a iniettare il medicinale una volta a settimana come da programma. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Se non è certo sul da farsi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Hemlibra

Non interrompa il trattamento con Hemlibra senza averne prima parlato con il medico. Interrompendo il trattamento con Hemlibra potrebbe non essere più protetto da eventuali sanguinamenti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati anche se non tutte le persone li manifestano.

Effetti indesiderati gravi associati all'uso dell'aPCC durante il trattamento con Hemlibra

Interrompa l'uso di Hemlibra e dell'aPCC e si rivolga subito a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica):**
 - stato confusionale, debolezza, gonfiore a carico di braccia e gambe, ingiallimento della pelle e degli occhi, vago dolore alla pancia (addominale) o mal di schiena, nausea, vomito o necessità di urinare ridotta; questi sintomi potrebbero essere segni di microangiopatia trombotica.
- **Formazione di coaguli di sangue (tromboembolismo):**
 - gonfiore, calore, dolore o arrossamento; questi sintomi potrebbero essere segni della formazione di un coagulo di sangue in una vena vicina alla superficie della pelle.
 - mal di testa, intorpidimento a carico del viso, dolore o gonfiore oculare oppure problemi alla vista; questi sintomi potrebbero essere segni della formazione di un coagulo di sangue in una vena nella parte posteriore dell'occhio.
 - annerimento della pelle; questo sintomo potrebbe essere un segno di grave danno al tessuto cutaneo.

Altri effetti indesiderati associati all'uso di Hemlibra

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- reazione in corrispondenza dell'area in cui viene praticata l'iniezione (arrossamento, prurito, dolore)
- mal di testa

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- febbre
- dolore articolare
- dolori muscolari
- diarrea
- distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- formazione di un coagulo di sangue in una vena nella parte posteriore dell'occhio
- grave danno del tessuto cutaneo (necrosi della pelle)
- formazione di un coagulo di sangue in una vena vicina alla superficie della pelle (tromboflebite superficiale)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hemlibra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo la dicitura "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta tolti dal frigorifero, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30°C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale di conservazione del medicinale a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.

Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30°C.

Una volta trasferito dal flaconcino alla siringa, usi Hemlibra immediatamente. Non refrigerare la soluzione nella siringa.

Prima di usare il medicinale, ispezioni la soluzione per escludere la presenza di particelle o alterazioni del colore. La soluzione deve essere da incolore a leggermente gialla. Non usi questo medicinale se risulta torbido, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.

Getti eventuale soluzione inutilizzata in modo adeguato. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hemlibra

- Il principio attivo è emicizumab. Ogni flaconcino di Hemlibra contiene 30 mg (1 ml a una concentrazione di 30 mg/ml) di emicizumab.
- Gli altri componenti sono L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Hemlibra e contenuto della confezione

Hemlibra è una soluzione iniettabile. È un liquido da incolore a leggermente giallo.

Ogni confezione di Hemlibra contiene 1 flaconcino in vetro.

Cosa serve per la somministrazione di Hemlibra non contenuto in questa confezione

Per prelevare la soluzione di Hemlibra dal flaconcino con una siringa e iniettarla al di sotto della pelle sono necessari una siringa, un ago di trasferimento e un ago per iniezione (vedere paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso").

Siringhe

- **Siringa da 1 ml:** siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,01 ml, o
- **Siringa da 2-3 ml:** siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,1 ml.

Aghi

- **Ago di trasferimento:** in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 18 G, lungo 35 mm, preferibilmente con punta semi-smussata, e
- **Ago per iniezione:** in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 26 G, lungo preferibilmente 9 mm o al massimo 13 mm, monouso, preferibilmente dotato di dispositivo di sicurezza dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
A-1211 Vienna
Austria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Istruzioni per l'uso

Istruzioni per l'uso Hemlibra Iniezione Flaconcino/i monodose

Prima di iniettare Hemlibra, deve leggere, comprendere e seguire le istruzioni per l'uso. L'operatore sanitario deve mostrarle come preparare, misurare e iniettare correttamente Hemlibra prima che lei lo utilizzi per la prima volta. In caso di domande, si rivolga all'operatore sanitario.

Informazioni importanti:

- **Non** si inietti né inietti ad altri il medicinale senza che l'operatore sanitario le abbia prima mostrato come farlo.
- Si assicuri che sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino vi sia la denominazione Hemlibra.
- Prima di aprire il flaconcino, ne legga l'etichetta per accertarsi di disporre della/e formulazione/i del medicinale corretta/e per somministrare la dose prescritta per lei. Potrebbe essere necessario usare più di 1 flaconcino per somministrarsi la dose corretta.
- Verifichi la data di scadenza riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. **Non** usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata.
- **Usi il flaconcino una sola volta.** Dopo aver iniettato la dose, getti la quantità residua inutilizzata di Hemlibra presente nel flaconcino. Non conservi il medicinale inutilizzato nel flaconcino per riutilizzarlo in futuro.
- **Usi soltanto le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per iniezione prescritti dall'operatore sanitario.**
- **Usi le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per iniezione una sola volta. Getti eventuali siringhe e aghi usati.**
- Se la dose prescritta è superiore a 2 ml, dovrà eseguire più di una iniezione sottocutanea di Hemlibra; contatti l'operatore sanitario per ricevere istruzioni in merito all'iniezione.
- Deve iniettare Hemlibra esclusivamente sotto la pelle.

Conservazione dei flaconcini di Hemlibra, degli aghi e delle siringhe:

- Conservi il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservi i flaconcini, gli aghi e le siringhe fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Conservi il flaconcino in frigorifero.
- **Non** congelare.
- **Non** agiti il flaconcino.
- Tolga il flaconcino dal frigorifero 15 minuti prima dell'uso e lasci che raggiunga la temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30°C) prima di preparare l'iniezione.
- Una volta tolto dal frigorifero, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale fuori dal frigorifero e a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.

- Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30°C.
- Conservi l'ago di trasferimento, l'ago per iniezione e la siringa in un luogo asciutto.

Ispezione del medicinale e del materiale

- Raccolga tutto il materiale indicato di seguito per preparare ed effettuare l'iniezione.
- **Verifichi** la data di scadenza riportata sulla scatola, sull'etichetta del flaconcino e sul materiale elencato di seguito. **Non** usi il medicinale e i dispositivi se la data di scadenza è stata superata.

Non usi il flaconcino:

- se il medicinale risulta torbido, non limpido o colorato.
- se il medicinale contiene particelle.
- in mancanza della ghiera che ricopre la chiusura.
- Ispezioni il materiale per escludere eventuali danni. **Non** usi il materiale se appare danneggiato o se è caduto.
- Appoggi il materiale su una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata.

IN DOTAZIONE NELLA
CONFEZIONE:

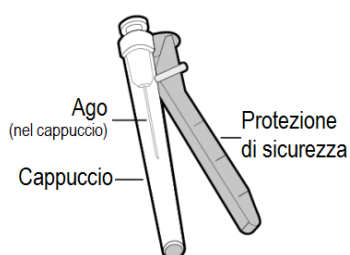
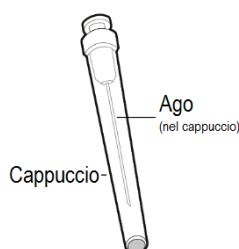
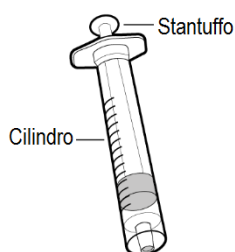
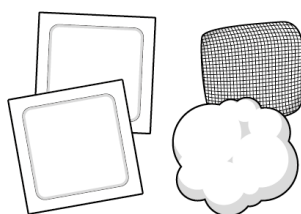


- **Flaconcino contenente il medicinale**



- **Istruzioni per l'uso**

NON IN DOTAZIONE NELLA
CONFEZIONE:



- **Salviettine imbevute di alcol**
NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzi una nuova salviettina imbevuta di alcol per ogni flaconcino.
- **Garza**
- **Batuffolo di cotone**

- **Siringa**
NB: per l'iniezione di una dose fino a 1 ml, usi una **siringa da 1 ml**. Per l'iniezione di una dose compresa tra 1 e 2 ml, usi una **siringa da 2 ml o 3 ml**.

- **Ago di trasferimento da 18 G**
NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzi un nuovo ago di trasferimento per ogni flaconcino. **Non** usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale.

- **Ago per iniezione da 26 G con protezione di sicurezza**
Non usi l'ago per iniezione per prelevare il medicinale dal flaconcino.

- **Contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti**

Preparazione:

- Prima dell'uso, appoggi il o i flaconcini su una superficie piana e pulita, al riparo dalla luce diretta del sole, per circa 15 minuti, lasciando che raggiungano la temperatura ambiente.
- Non tenti di riscaldare il flaconcino in altri modi.
- Si lavi accuratamente le mani con acqua e sapone.

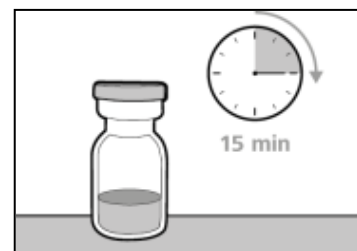


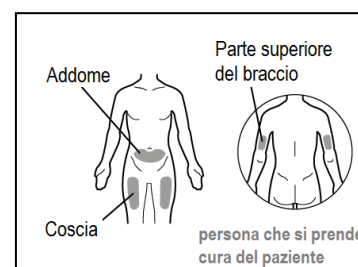
Figura A

Scelta e preparazione della sede di iniezione:

- Disinfetti l'area della sede di iniezione prescelta con una salviettina imbevuta di alcol.
- Lasci asciugare la pelle per circa 10 secondi. Non tocchi, sventoli né soffi sull'area disinfettata prima dell'iniezione.

Per l'iniezione può utilizzare:

- La coscia (parte frontale centrale).
- L'area in corrispondenza dello stomaco (addome), fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico.
- La parte superiore del braccio (solo se l'iniezione viene somministrata da una persona che si prende cura del paziente).
- Utilizzi una sede di iniezione diversa per ogni iniezione, ad almeno 2,5 cm di distanza dall'area usata per l'iniezione precedente.
- Non inietti il medicinale in zone che potrebbero essere soggette a irritazione per via di una cintura o della vita dei vestiti. Non inietti il medicinale in corrispondenza di nei, cicatrici, lividi o aree in cui la pelle è dolorante, arrossata, indurita o lesionata.



Preparazione della siringa per l'iniezione

- Dopo aver tolto il cappuccio, non tocchi gli aghi esposti e non li appoggi su alcuna superficie.
- Una volta riempita con il medicinale, l'iniezione deve essere eseguita immediatamente.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato sotto la pelle entro 5 minuti. Non usi la siringa se l'ago viene a contatto con una superficie.
- **Getti tutti il/i flaconcino/i usati, gli aghi, le ghiere dei flaconcini o i cappucci degli aghi per iniezione e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.**

Informazioni importanti dopo l'iniezione

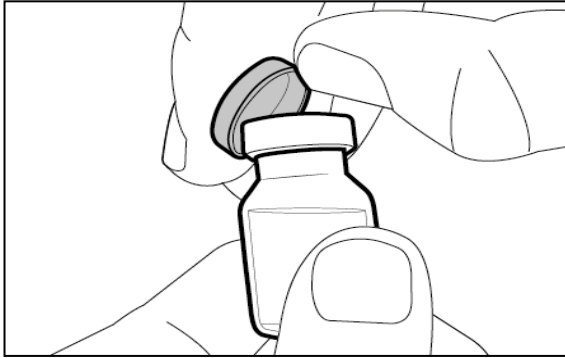
- Non sfregi la sede di iniezione dopo la somministrazione.
- Se sono presenti gocce di sangue in corrispondenza della sede di iniezione, preme un batuffolo di cotone o una garza sterile sulla sede di iniezione per almeno 10 secondi fino ad arrestare il sanguinamento.
- Se è presente un livido (una piccola area con perdita di sangue al di sotto della pelle), è possibile applicare una borsa del ghiaccio sulla sede premendo delicatamente. Se il sanguinamento non si arresta, contatti l'operatore sanitario.

Smaltimento del medicinale e del materiale:

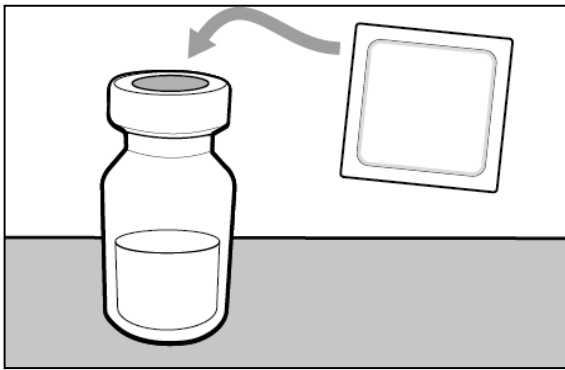
Importante: tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.

- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. Non getti aghi e siringhe sfusi nei rifiuti domestici.
- Se non dispone di un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti, può usare un contenitore destinato alla raccolta di tipo domestico:
 - realizzato in plastica rinforzata.
 - richiudibile con un coperchio ermetico e a prova di puntura, che impedisca la fuoriuscita dei rifiuti taglienti.
 - che stia in posizione verticale e sia stabile durante l'uso.
 - anti-perdite.
 - adeguatamente etichettato con un'avvertenza indicante la presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.
- Quando il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti sarà quasi pieno, dovrà seguire le normative locali per il corretto smaltimento del contenitore.
- Non getti il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti usato nei rifiuti domestici, eccetto qualora ciò sia ammesso dalle normative locali. Non ricicli il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

**Fase 1. Togliere il cappuccio del
flaconcino e detergere la parte superiore**

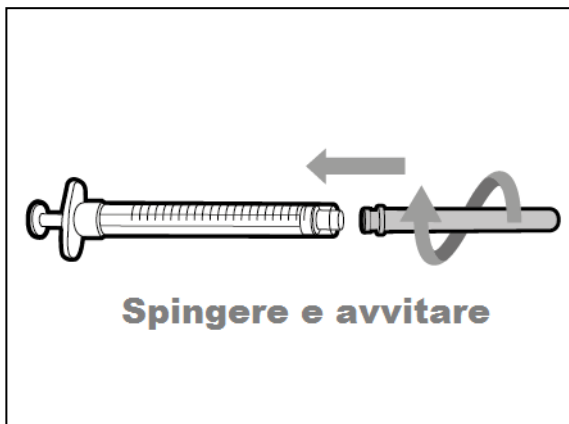


- Togli il cappuccio del/i flaconcino/i.

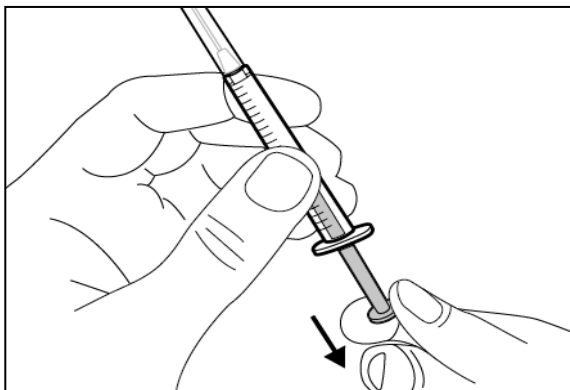


- Disinfetti la parte superiore della chiusura del/i flaconcino/i con una salviettina imbevuta di alcol.
- Getti il/i cappuccio/i del/i flaconcino/i nel contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

**Fase 2. Collegare l'ago di
trasferimento alla siringa**

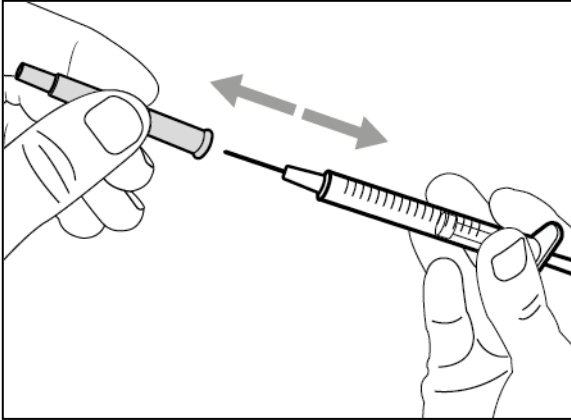


- **Spinga e avviti in senso orario l'ago di trasferimento sulla siringa** fino a quando non sia saldamente collegato.



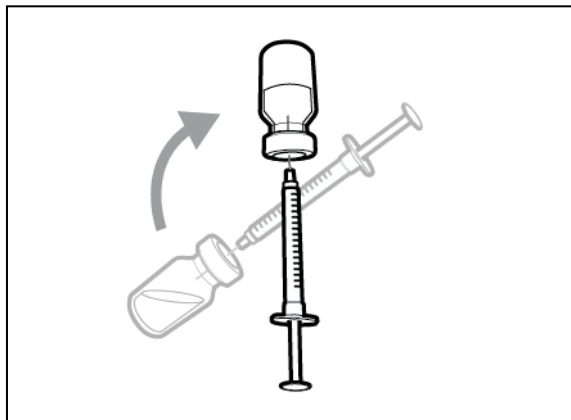
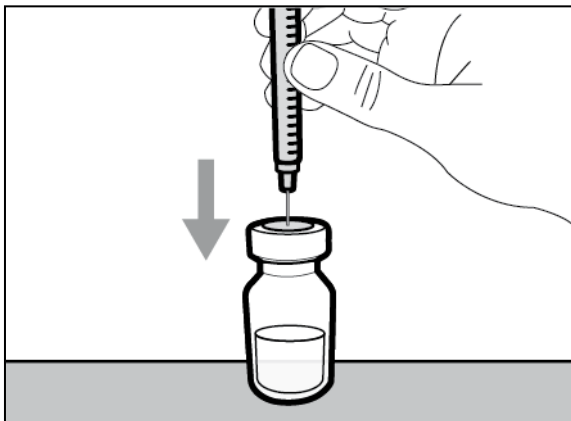
- Tiri lentamente indietro lo stantuffo e aspiri una quantità di aria nella siringa pari alla dose prescritta.

Fase 3. Togliere il cappuccio dell'ago di trasferimento

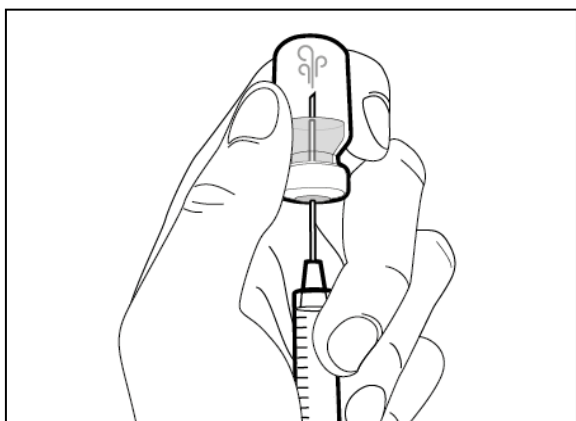


- Tenga la siringa per il cilindro, con l'ago di trasferimento rivolto verso l'alto.
- Sfilì con cautela il cappuccio dell'ago di trasferimento, tenendolo lontano dal corpo. **Non getti il cappuccio. Appoggi il cappuccio dell'ago di trasferimento su una superficie piana pulita.** Dopo aver trasferito il medicinale, dovrà rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento.
- **Non tocchi** la punta dell'ago e non la appoggi su alcuna superficie dopo aver tolto il cappuccio dall'ago.

Fase 4. Iniettare aria nel flaconcino

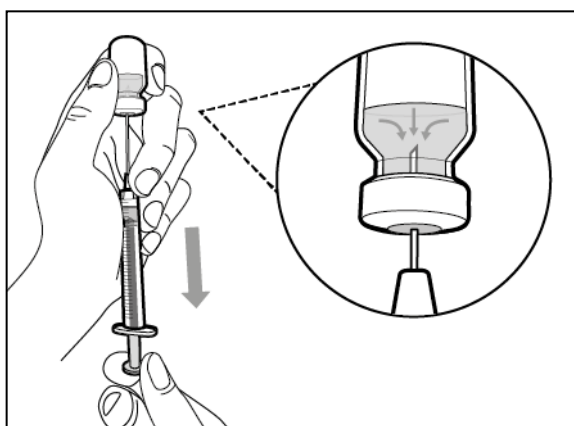


- Tenga il flaconcino su una superficie di lavoro in piano e inserisca l'ago di trasferimento, collegato alla siringa, al centro del tappo del flaconcino.
- Capovolga il flaconcino tenendo l'ago collegato alla siringa in posizione.



- Con l'ago rivolto verso l'alto, prema lo stantuffo per iniettare l'aria, precedentemente aspirata nella siringa, **al di sopra del medicinale**.
- Tenga il dito premuto sullo stantuffo della siringa.
- **Non** inietti aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria al suo interno.

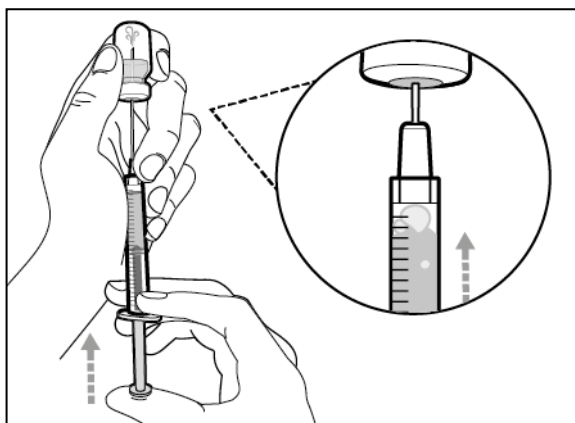
Fase 5. Trasferire il medicinale nella siringa



- Sposti la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi **al di sotto del livello del medicinale**.
- Tiri indietro lentamente lo stantuffo per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta.
- Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

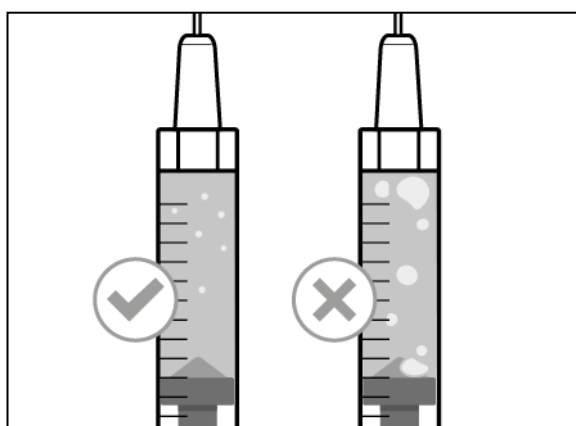
Importante: se la dose prescritta è superiore alla quantità di medicinale contenuta nel flaconcino, **prelevi tutto il medicinale** e passi al paragrafo “**Combinazione di flaconcini**”.

Fase 6. Rimuovere le bolle d'aria



- Tenga l'ago nel flaconcino e controlli la siringa per escludere la presenza di grosse bolle d'aria. Le bolle d'aria di grandi dimensioni possono comportare una riduzione della dose somministrata.

- **Elimini le bolle d'aria più grosse picchiando** delicatamente con le dita sul cilindro della siringa, fino a far salire le bolle d'aria in cima alla siringa. Sposti la punta dell'ago **al di sopra del medicinale** e prema delicatamente lo stantuffo per espellere le bolle d'aria dalla siringa.



- Se la quantità di medicinale presente nella siringa è pari o inferiore alla dose prescritta, sposti la punta dell'ago **all'interno del medicinale** e **tiri indietro** lentamente lo stantuffo fino ad ottenere una quantità di medicinale **superiore** a quella necessaria per la **dose prescritta**.

- Faccia attenzione a non estrarre completamente lo stantuffo dalla siringa.

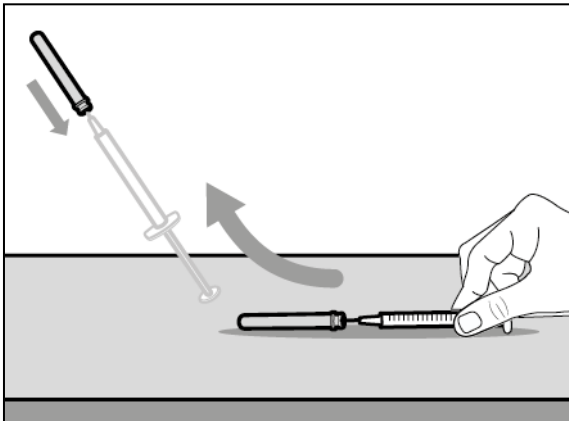
- Ripeta i passaggi precedenti fino a rimuovere le bolle d'aria più grosse.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa. Se non riesce a prelevare tutto il farmaco, rimetta il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità residua.



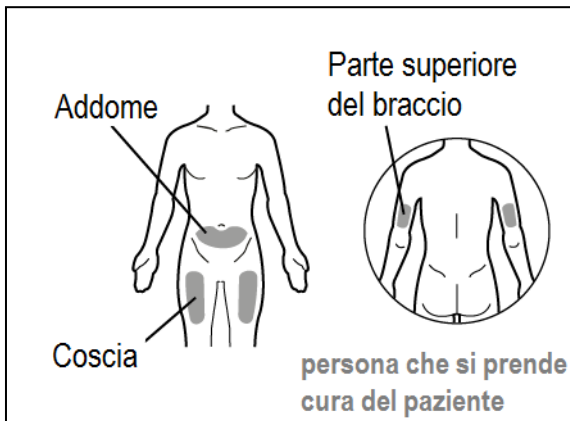
Non usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale, in quanto questa operazione potrebbe comportare dolore e sanguinamento.

Fase 7. Rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento



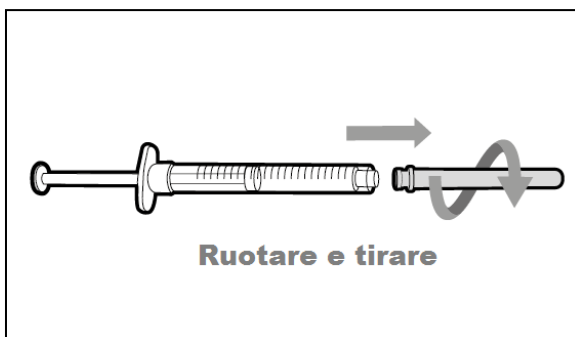
- Tolga dal flaconcino la siringa collegata all'ago di trasferimento dal flaconcino.
- **Con una mano, infili** l'ago di trasferimento nel cappuccio e **lo sollevi** per coprire l'ago.
- Una volta coperto l'ago, spinga con **una mano** il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo saldamente, onde evitare di farsi male accidentalmente con l'ago.

Fase 8. Disinfettare la sede di iniezione



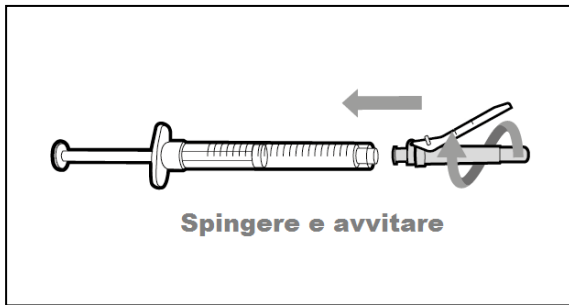
- Scegli la sede di iniezione e la **disinfetti** con una salviettina imbevuta di alcol.

Fase 9. Togliere l'ago di trasferimento



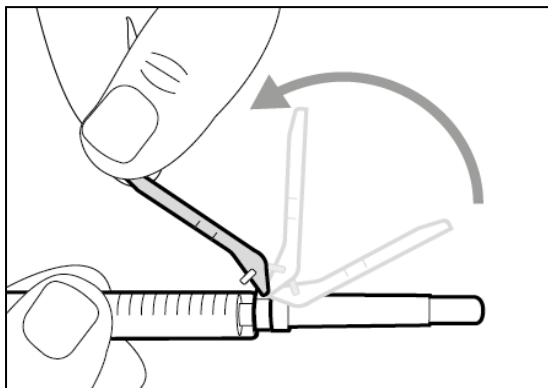
- Tolga l'ago di trasferimento dalla siringa ruotandolo in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti l'ago di trasferimento usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase 10. Attaccare l'ago di iniezione alla siringa



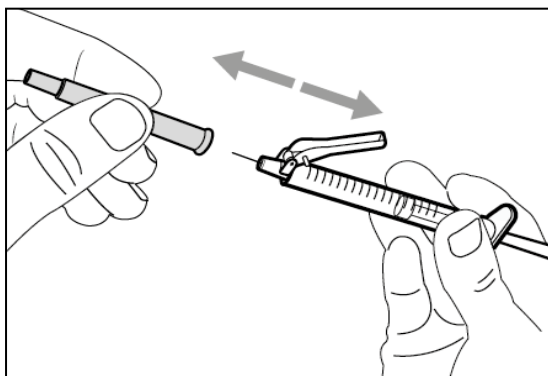
- Spinga l'ago per iniezione sulla siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.

Fase 11. Spostare la protezione di sicurezza



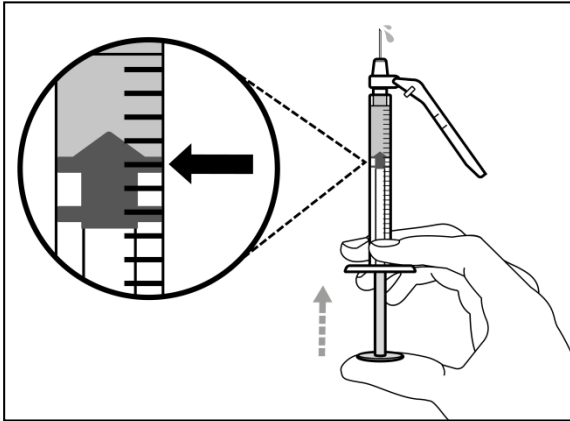
- Allontani la protezione di sicurezza dall'ago spostandola **verso** il corpo della siringa.

Fase 12. Togliere il cappuccio dall'ago di iniezione



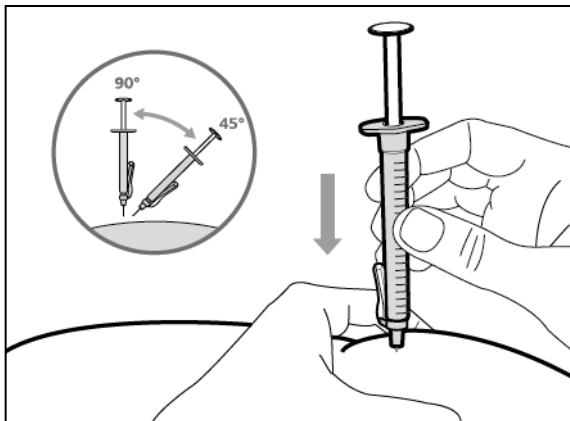
- Con cautela, sfilare dalla siringa il cappuccio dell'ago per iniezione.
- Getti il cappuccio in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.
- **Non** tocchi la punta dell'ago ed eviti che venga a contatto con qualsiasi superficie.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato entro 5 minuti.

Fase 13. Posizionare lo stantuffo a livello della dose prescritta



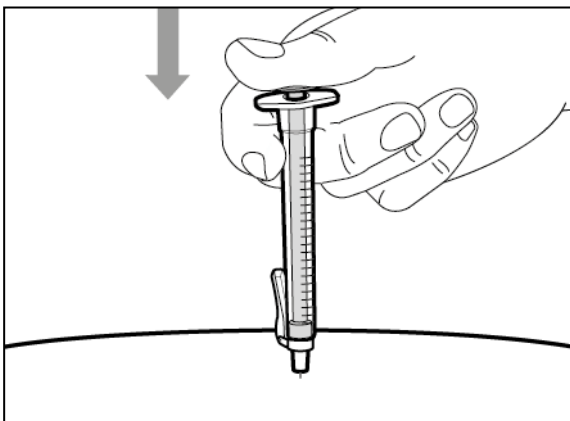
- Prema lentamente lo stantuffo fino a raggiungere la dose prescritta.
- Si accerti che il bordo superiore dello stantuffo sia in linea con la tacca riportata sulla siringa corrispondente alla dose prescritta.

Fase 14. Iniezione sottocutanea (al di sotto della pelle)



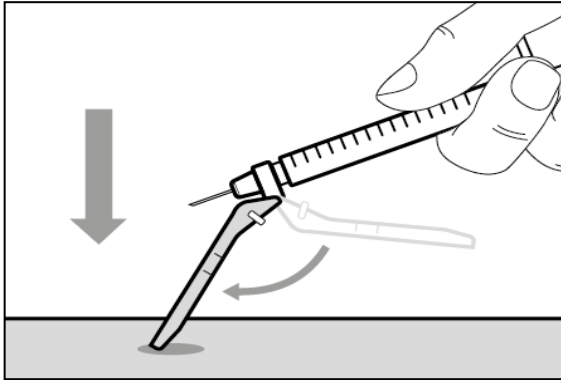
- Pizzichi la sede di iniezione prescelta e inserisca interamente l'ago con un'angolazione da 45° a 90° , con un movimento rapido e deciso. **Non** impugnare né premere lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago.
- Mantenga la posizione della siringa e rilasci la sede di iniezione pizzicata.

Fase 15. Iniezione del medicinale



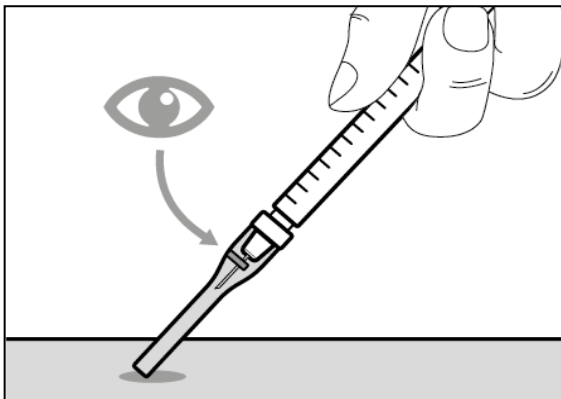
- Inietti lentamente l'intera quantità di medicinale premendo delicatamente lo stantuffo fino a fine corsa.
- Estragga l'ago e la siringa dalla sede di iniezione mantenendo la stessa angolazione usata durante l'inserimento.

Fase 16. Coprire l'ago con la protezione di sicurezza



- Sposti in avanti la protezione di sicurezza di 90°, allontanandola dal corpo della siringa.

- Impugnando la siringa con una mano, **prema verso il basso la protezione di sicurezza** su una superficie piana, con un movimento rapido e deciso, fino a udire un “clic”.

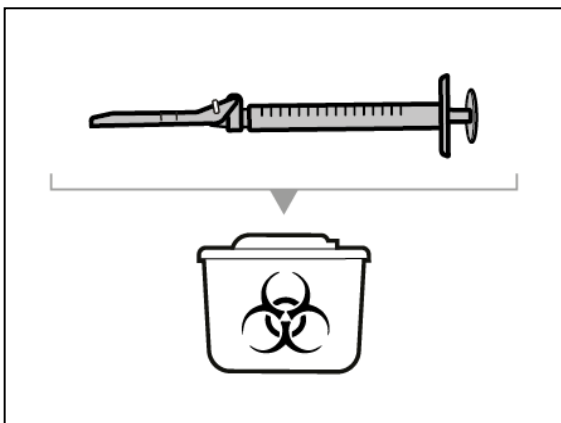


- Se non sente alcun “clic”, verifichi che l'ago sia interamente coperto dalla protezione di sicurezza.

- Tenga sempre le dita dietro la protezione di sicurezza e lontano dall'ago.

- **Non** stacchi l'ago per iniezione.

Fase 17. Smaltire la siringa e l'ago



- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. Per maggiori informazioni, consulti il paragrafo “Smaltimento del medicinale e del materiale”.

- **Non tenti** di rimuovere l'ago per iniezione utilizzato dalla siringa usata.

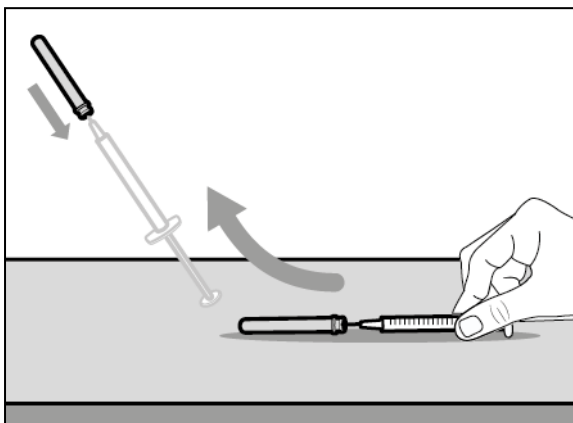
- **Non rimetta** il cappuccio sull'ago per l'iniezione.

- **Importante:** tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.

Combinazione di flaconcini

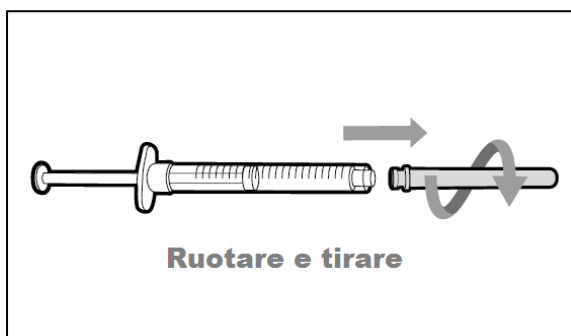
Se per raggiungere la dose totale prescritta deve usare più di 1 flaconcino, segua questi passaggi dopo aver prelevato il medicinale dal primo flaconcino:

Fase A. Ripristinare il cappuccio dell'ago di trasferimento



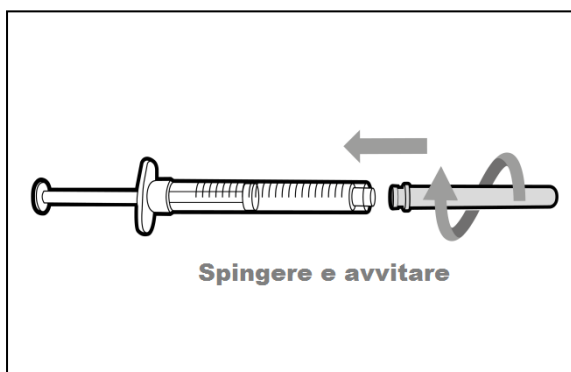
- Estragga la siringa e l'ago di trasferimento dal primo flaconcino.
- **Con una mano**, infili l'ago di trasferimento nel cappuccio e **sollevi** quest'ultimo in modo da coprire l'ago.
- Dopo aver coperto l'ago, prema con **una mano** il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo saldamente, in modo da evitare di farsi male accidentalmente con l'ago.

Fase B. Togliere l'ago di trasferimento



- Tolga l'ago di trasferimento dalla siringa ruotandolo in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti l'ago di trasferimento usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

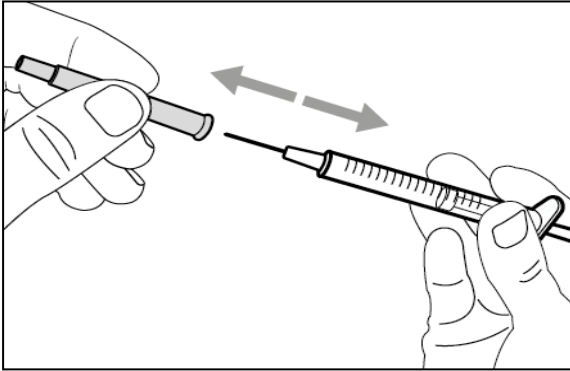
Fase C. Applicare un nuovo ago di trasferimento sulla siringa



NB: deve usare un nuovo ago di trasferimento ogni volta che preleva il medicinale da un nuovo flaconcino.

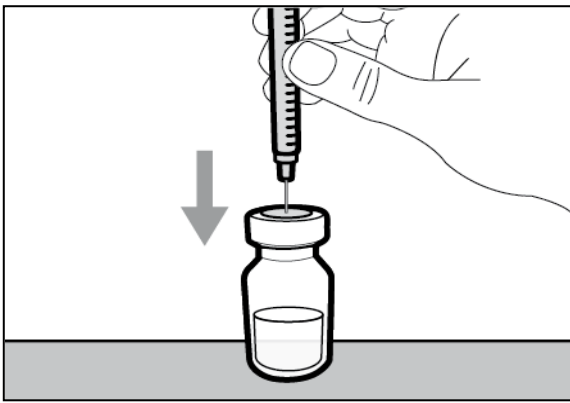
- Spinga un **nuovo** ago di trasferimento sulla siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.
- Ritragga lentamente lo stantuffo e aspiri un po' d'aria nella siringa.

Fase D. Togliere il cappuccio dell'ago di trasferimento

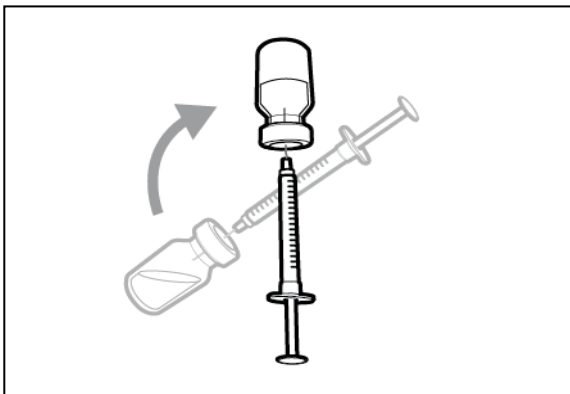


- Impugni il corpo della siringa tenendo il cappuccio dell'ago di trasferimento rivolto verso l'alto.
- Sfli attentamente ma con decisione il cappuccio dell'ago di trasferimento, tenendolo lontano dal corpo. Non getti il cappuccio. Dopo aver prelevato il medicinale, dovrà rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento.
- **Non tocchi** la punta dell'ago.

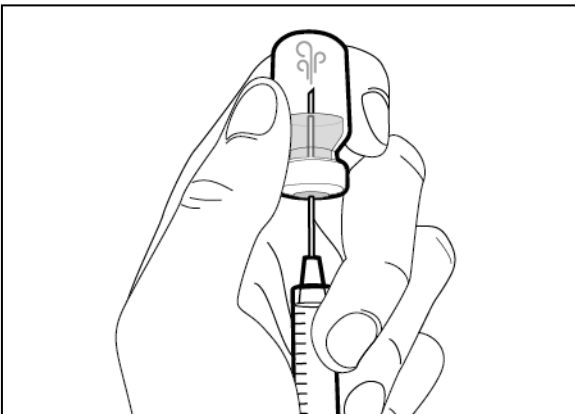
Fase E. Iniettare aria nel flaconcino



- Tenga il flaconcino su una superficie di lavoro in piano e inserisca l'ago di trasferimento, collegato alla siringa, al **centro** del tappo del flaconcino.

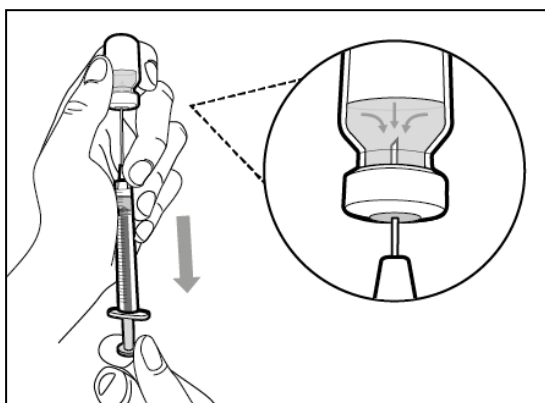


- Capovolga il flaconcino tenendo l'ago collegato alla siringa in posizione.



- Con l'ago rivolto verso l'alto, prema lo stantuffo per iniettare l'aria, precedentemente aspirata nella siringa, **al di sopra del medicinale**.
- Tenga il dito premuto sullo stantuffo della siringa.
- **Non** inietti aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria al suo interno.

Fase F. Trasferire il medicinale nella siringa



- Sposti la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi **al di sotto del livello del medicinale**.
- Tiri indietro lentamente lo stantuffo per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta.
- Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa. Se non riesce a prelevare tutto il medicinale, rimetta il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità residua.



Non usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale, in quanto questa operazione potrebbe comportare dolore e sanguinamento.

Ripeta i passaggi da A a F con ogni flaconcino supplementare, fino a quando non avrà raggiunto una quantità superiore alla dose prescritta. Una volta terminato, mantenga l'ago di trasferimento all'interno del flaconcino e torni alla Fase 6. Prosegua con i passaggi rimanenti.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hemlibra 150 mg/ml soluzione iniettabile emicizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'uso di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Hemlibra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hemlibra
3. Come usare Hemlibra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hemlibra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Hemlibra e a cosa serve

Cos'è Hemlibra

Hemlibra contiene il principio attivo "emicizumab", che appartiene a un gruppo di medicinali denominati "anticorpi monoclonali". Gli anticorpi monoclonali sono un tipo di proteina che riconosce e si lega a un bersaglio nell'organismo.

A cosa serve Hemlibra

Hemlibra è un medicinale utilizzato per il trattamento di pazienti di tutte le età affetti da emofilia A, che hanno sviluppato gli inibitori del fattore VIII.

Il medicinale previene i sanguinamenti o riduce il numero di sanguinamenti nelle persone affette da questa condizione. L'emofilia A è una malattia ereditaria causata dalla mancanza di fattore VIII, una sostanza essenziale per la coagulazione del sangue e l'interruzione di un eventuale sanguinamento.

Come funziona Hemlibra

I pazienti affetti da emofilia A sono in genere trattati con un'infusione (flebo) di fattore VIII sostitutivo, ma alcuni sviluppano inibitori del fattore VIII (anticorpi diretti contro il fattore VIII), che ne impediscono l'azione. Tuttavia, Hemlibra non è influenzato dagli inibitori del fattore VIII poiché la sua struttura è diversa dal fattore VIII.

2. Cosa deve sapere prima di usare Hemlibra

Non usi Hemlibra:

- se è allergico a emicizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Hemlibra.

Avvertenze e precauzioni

Prima di iniziare a usare Hemlibra è molto importante lei parli con il medico in merito all'utilizzo di "agenti bypassanti" (medicinali che favoriscono la coagulazione del sangue ma che agiscono in modo diverso dal fattore VIII). **Questo perché può essere necessario modificare il trattamento con agenti bypassanti durante il trattamento con Hemlibra.** Tra gli esempi di agenti bypassanti ci sono il concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) e il FVIIa ricombinante (rFVIIa). Possono verificarsi effetti indesiderati gravi e che potenzialmente mettono in pericolo di vita, quando aPCC è utilizzato in pazienti che sono anche in trattamento con Hemlibra.

Effetti indesiderati potenzialmente gravi associati all'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra

- **Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)**
 - Si tratta di una condizione grave e potenzialmente letale.
 - Nelle persone con questa condizione, il rivestimento dei vasi sanguigni può danneggiarsi e potrebbero formarsi coaguli di sangue nei piccoli vasi. In alcuni casi, ciò può causare danno ai reni e ad altri organi.
 - Sia prudente se è ad alto rischio di sviluppare questa malattia (se ha avuto questa malattia in passato o se ne ha sofferto un suo familiare) o se sta assumendo medicinali che possono aumentare il rischio di sviluppare questa malattia, come ciclosporina, chinino o tacrolimus.
 - È importante conoscere i sintomi della microangiopatia trombotica qualora si sviluppi questa condizione (per un elenco dei sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Interrompa l'uso di Hemlibra e di aPCC e si rivolga immediatamente a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate qualsiasi sintomo di microangiopatia trombotica.

- **Formazione di coaguli di sangue (tromboembolismo)**
 - In rari casi, un coagulo di sangue può formarsi all'interno dei vasi sanguigni e ostruirli; ciò può mettere potenzialmente in pericolo di vita.
 - È importante conoscere i sintomi della formazione di tali coaguli di sangue interni qualora si sviluppino (per un elenco dei sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Interrompa l'uso di Hemlibra e di aPCC e si rivolga subito a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate qualsiasi sintomo della formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni.

Bambini di età inferiore a 1 anno

Nei bambini di età inferiore a un anno, il sistema sanguigno è ancora in fase di sviluppo. Se suo figlio ha meno di un anno, il medico può prescrivere Hemlibra solo dopo avere attentamente valutato i benefici e i rischi attesi dall'utilizzo di questo medicinale.

Altri medicinali e Hemlibra

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

- Utilizzo di un agente bypassante durante il trattamento con Hemlibra
 - **Prima di iniziare a usare Hemlibra, parli con il medico e segua attentamente le sue istruzioni su quando utilizzare l'agente bypassante, nonché alla dose e alla posologia da adottare.** Hemlibra incrementa la capacità di coagulazione del suo sangue. Per questo motivo, la dose necessaria dell'agente bypassante potrebbe essere inferiore a quella usata prima di iniziare il trattamento con Hemlibra.
 - **Utilizzi aPCC solo se** non possono essere utilizzati altri trattamenti. Se il ricorso all'aPCC è richiesto, parli con il suo medico se lei ritiene di dover assumere una dose totale superiore a 50 unità/kg di aPCC. Per maggiori informazioni sull'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra, vedere nel paragrafo 2 "Effetti indesiderati potenzialmente gravi associati all'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra".
 - Nonostante l'esperienza limitata nella somministrazione concomitante di antifibrinolitici con aPCC o rFVIIa nei pazienti trattati con Hemlibra, deve sapere che esiste la possibilità che si manifestino eventi trombotici con l'uso di antifibrinolitici somministrati per via endovenosa in associazione ad aPCC o rFVIIa.

Esami di laboratorio

Informi il medico che lei sta assumendo Hemlibra prima di sottoporsi a esami di laboratorio per misurare la capacità di coagulazione del sangue. Questo perché Hemlibra nel sangue potrebbe interferire con alcuni esami, determinando risultati non accurati.

Gravidanza e allattamento

- Durante il trattamento con Hemlibra e per 6 mesi dopo l'ultima iniezione del medicinale, usi un metodo contraccettivo efficace.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Il medico valuterà i benefici che le apporterebbe il trattamento con Hemlibra rispetto ai possibili rischi per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare e usare macchinari.

3. Come usare Hemlibra

Hemlibra è fornito in flaconcini monouso, come soluzione pronta all'uso che non necessita di diluizione.

Un medico qualificato nel trattamento dei pazienti affetti da emofilia la inizierà alla terapia con Hemlibra. Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti l'operatore sanitario.

Tenga un registro

Ogni volta che usa Hemlibra, registri la denominazione e il numero di lotto del medicinale.

Quanto Hemlibra usare

La dose di Hemlibra dipende dal peso corporeo e il suo medico calcolerà la dose (in mg) e la corrispondente quantità di Hemlibra soluzione (in ml) da iniettare.

- **Settimana dalla 1 alla 4:** la dose corrisponde a 3 milligrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo, iniettati una volta a settimana.
- **A partire dalla Settimana 5:** la dose corrisponde a 1,5 milligrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo, iniettati una volta a settimana.

Non devono essere combinate diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/ml e 150 mg/ml) quando si costituisce il volume totale da iniettare.

La quantità di Hemlibra soluzione somministrata in ogni iniezione non deve superare i 2 ml.

Come viene somministrato Hemlibra

Se lei si inietta Hemlibra da solo o se la persona che si prende cura di lei esegue l'iniezione, lei o la persona che si prende cura di lei deve leggere attentamente e seguire le istruzioni riportate nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

- Hemlibra viene somministrato mediante iniezione al di sotto della pelle (per via sottocutanea).
- Il medico o l'infermiere le mostrerà come iniettare Hemlibra.
- Dopo aver ricevuto l'opportuno addestramento, lei dovrebbe essere in grado di iniettarsi il medicinale a domicilio, autonomamente o con l'aiuto di una persona che si prende cura di lei
- Per inserire correttamente l'ago al di sotto della pelle, con la mano libera sollevi un lembo di pelle molle, pizzicandola in corrispondenza della sede di iniezione precedentemente disinfettata. Questa operazione è importante per garantire che l'iniezione venga praticata al di sotto della pelle (nel tessuto adiposo) ma non più in profondità (nel muscolo). L'iniezione nel muscolo potrebbe causare fastidio.
- Prepari e somministri l'iniezione in condizioni di pulizia e assenza di germi, avvalendosi di una tecnica asettica. Il medico o l'infermiere le fornirà maggiori informazioni in merito.

Dove iniettare Hemlibra

- Il medico le mostrerà le aree corporee più adatte per l'iniezione di Hemlibra.
- Le sedi raccomandate in cui praticare l'iniezione sono la parte frontale della vita (parte inferiore dell'addome), la parte superiore esterna delle braccia o la parte frontale delle cosce. Usi solo le sedi raccomandate per l'iniezione.
- Per ogni iniezione, occorre scegliere un'area del corpo diversa rispetto a quella usata l'ultima volta.
- Non pratici le iniezioni in aree dove la pelle è arrossata, dolorante o indurita oppure dove sono presenti lividi, nei o cicatrici.
- Durante l'uso di Hemlibra, eventuali altri medicinali iniettati al di sotto della pelle devono essere somministrati in un'area diversa.

Uso di siringhe e aghi

- Per prelevare la soluzione di Hemlibra con la siringa dal flaconcino e iniettarla al di sotto della pelle sono necessari una siringa, un ago di trasferimento e un ago per iniezione.
- Siringhe, aghi di trasferimento e aghi per iniezione non sono inclusi in questa confezione. Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 6 "Cosa serve per la somministrazione di Hemlibra e non è contenuto in questa confezione".
- Si accerti di usare un nuovo ago per iniezione a ogni iniezione e di eliminarlo dopo un singolo utilizzo.
- Per l'iniezione fino ad una dose massima di 1 ml di soluzione di Hemlibra deve essere usata una siringa da 1 ml.
- Per l'iniezione di dosi di soluzione di Hemlibra superiori a 1 ml e fino a 2 ml occorre utilizzare una siringa da 2-3 ml.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Hemlibra può essere usato negli adolescenti e nei bambini di ogni età.

- Un bambino può autoiniettarsi il medicinale a condizione che l'operatore sanitario e uno dei genitori o la persona che si prende cura del bambino siano d'accordo. L'autoiniezione è sconsigliata nei bambini di età inferiore a 7 anni.

Se usa più Hemlibra di quanto deve

Se lei usa più Hemlibra di quanto deve, informi immediatamente il suo medico. Questo perché lei potrebbe essere esposto al rischio di sviluppare effetti indesiderati come la formazione di coaguli di sangue. Usi Hemlibra seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di usare Hemlibra

- Se dimentica l'iniezione settimanale programmata, inietti la dose dimenticata il prima possibile, prima del giorno della successiva dose programmata. In seguito, continui a iniettare il medicinale una volta a settimana come da programma. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Se non è certo sul da farsi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Hemlibra

Non interrompa il trattamento con Hemlibra senza averne prima parlato con il medico. Interrompendo il trattamento con Hemlibra potrebbe non essere più protetto da eventuali sanguinamenti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati anche se non tutte le persone li manifestano.

Effetti indesiderati gravi associati all'uso dell'aPCC durante il trattamento con Hemlibra

Interrompa l'uso di Hemlibra e dell'aPCC e si rivolga subito a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica):**
 - stato confusionale, debolezza, gonfiore a carico di braccia e gambe, ingiallimento della pelle e degli occhi, vago dolore alla pancia (addominale) o mal di schiena, nausea, vomito o minzione ridotta; questi sintomi potrebbero essere segni di microangiopatia trombotica.
- **Formazione di coaguli di sangue (tromboembolismo):**
 - gonfiore, calore, dolore o arrossamento; questi sintomi potrebbero essere segni della formazione di un coagulo di sangue in una vena vicina alla superficie della pelle.
 - mal di testa, intorpidimento a carico del viso, dolore o gonfiore oculare oppure problemi alla vista; questi sintomi potrebbero essere segni della formazione di un coagulo di sangue in una vena nella parte posteriore dell'occhio.
 - annerimento della pelle; questo sintomo potrebbe essere un segno di grave danno al tessuto cutaneo.

Altri effetti indesiderati associati all'uso di Hemlibra

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- reazione in corrispondenza dell'area in cui viene praticata l'iniezione (arrossamento, prurito, dolore)

- mal di testa

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- febbre
- dolore articolare
- dolori muscolari
- diarrea
- distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- formazione di un coagulo di sangue in una vena nella parte posteriore dell'occhio
- grave danno del tessuto cutaneo (necrosi della pelle)
- formazione di un coagulo di sangue in una vena vicina alla superficie della pelle (tromboflebite superficiale)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hemlibra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo la dicitura "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta tolti dal frigorifero, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30°C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale di conservazione del medicinale a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.

Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30°C.

Una volta trasferito dal flaconcino alla siringa, usi Hemlibra immediatamente. Non refrigerare la soluzione nella siringa.

Prima di usare il medicinale, ispezioni la soluzione per escludere la presenza di particelle o alterazioni del colore. La soluzione deve essere da incolore a leggermente gialla. Non usi questo medicinale se risulta torbido, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.

Getti eventuale soluzione inutilizzata in modo adeguato. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hemlibra

- Il principio attivo è emicizumab. Ogni flaconcino di Hemlibra contiene 60 mg (0,4 ml a una concentrazione di 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml a una concentrazione di 150 mg/ml) o 150 mg (1 ml a una concentrazione di 150 mg/ml) di emicizumab.
- Gli altri componenti sono L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Hemlibra e contenuto della confezione

Hemlibra è una soluzione iniettabile. È un liquido da incolore a leggermente giallo.

Ogni confezione di Hemlibra contiene 1 flaconcino in vetro.

Cosa serve per la somministrazione di Hemlibra non contenuto in questa confezione

Per prelevare la soluzione di Hemlibra dal flaconcino con una siringa e iniettarla al di sotto della pelle sono necessari una siringa, un ago di trasferimento e un ago per iniezione (vedere paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso").

Siringhe

- **Siringa da 1 ml:** siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,01 ml, **o**
- **Siringa da 2-3 ml:** siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,1 ml.

Aghi

- **Ago di trasferimento:** in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 18 G, lungo 35 mm, preferibilmente con punta semi-smussata, **e**
- **Ago per iniezione:** in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 26 G, lungo preferibilmente 9 mm o al massimo 13 mm, monouso, preferibilmente dotato di dispositivo di sicurezza dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
A-1211 Vienna
Austria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

7. Istruzioni per l'uso

Istruzioni per l'uso
Hemlibra
Iniezione
Flaconcino/i monodose

Prima di iniettare Hemlibra, deve leggere, comprendere e seguire le istruzioni per l'uso. L'operatore sanitario deve mostrarle come preparare, misurare e iniettare correttamente Hemlibra prima che lei lo utilizzi per la prima volta. In caso di domande, si rivolga all'operatore sanitario.

Informazioni importanti:

- **Non** si inietti né inietti ad altri il medicinale senza che l'operatore sanitario le abbia prima mostrato come farlo.
- Si assicuri che sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino vi sia la denominazione Hemlibra.
- Prima di aprire il flaconcino, ne legga l'etichetta per accertarsi di disporre della/e formulazione/i del medicinale corretta/e per somministrare la dose prescritta per lei. Potrebbe essere necessario usare più di 1 flaconcino per somministrarsi la dose corretta.
- Verifichi la data di scadenza riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. **Non** usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata.
- **Usi il flaconcino una sola volta.** Dopo aver iniettato la dose, getti la quantità residua inutilizzata di Hemlibra presente nel flaconcino. Non conservi il medicinale inutilizzato nel flaconcino per riutilizzarlo in futuro.
- **Usi soltanto le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per iniezione prescritti dall'operatore sanitario.**
- **Usi le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per iniezione una sola volta. Getti eventuali siringhe e aghi usati.**
- Se la dose prescritta è superiore a 2 ml, dovrà eseguire più di una iniezione sottocutanea di Hemlibra; contatti l'operatore sanitario per ricevere istruzioni in merito all'iniezione.
- Deve iniettare Hemlibra esclusivamente sotto la pelle.

Conservazione dei flaconcini di Hemlibra, degli aghi e delle siringhe:

- Conservi il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservi i flaconcini, gli aghi e le siringhe fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Conservi il flaconcino in frigorifero.
- **Non** congelare.
- **Non** agiti il flaconcino.
- Tolga il flaconcino dal frigorifero 15 minuti prima dell'uso e lasci che raggiunga la temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30°C) prima di preparare l'iniezione.
- Una volta tolto dal frigorifero, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale fuori dal frigorifero e a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.

- Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30°C.
- Conservi l'ago di trasferimento, l'ago per iniezione e la siringa in un luogo asciutto.

Ispezione del medicinale e del materiale

- Raccolga tutto il materiale indicato di seguito per preparare ed effettuare l'iniezione.
- **Verifichi** la data di scadenza riportata sulla scatola, sull'etichetta del flaconcino e sul materiale elencato di seguito. **Non** usi il medicinale e i dispositivi se la data di scadenza è stata superata.

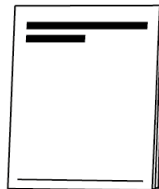
Non usi il flaconcino:

- se il medicinale risulta torbido, non limpido o colorato.
- se il medicinale contiene particelle.
- in mancanza della ghiera che ricopre la chiusura.
- Ispezioni il materiale per escludere eventuali danni. **Non** usi il materiale se appare danneggiato o se è caduto.
- Appoggi il materiale su una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata.

IN DOTAZIONE NELLA
CONFEZIONE:

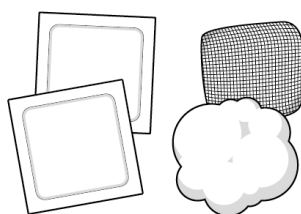


- **Flaconcino contenente il medicinale**

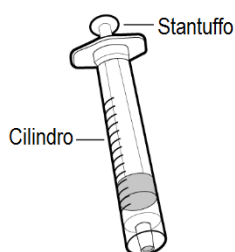


- **Istruzioni per l'uso**

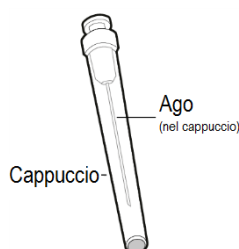
NON IN DOTAZIONE NELLA
CONFEZIONE:



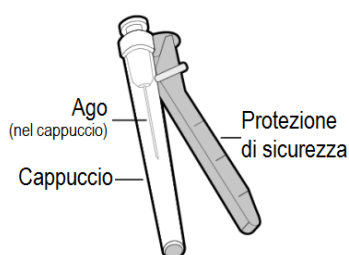
- **Salviettine imbevute di alcol**
NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzi una nuova salviettina imbevuta di alcol per ogni flaconcino.
- **Garza**
- **Batuffolo di cotone**



- **Siringa**
NB: per l'iniezione di una dose fino a 1 ml, usi una **siringa da 1 ml**. Per l'iniezione di una dose compresa tra 1 e 2 ml, usi una **siringa da 2 ml o 3 ml**.



- **Ago di trasferimento da 18 G**
NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzi un nuovo ago di trasferimento per ogni flaconcino. **Non** usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale.



- **Ago per iniezione da 26 G con protezione di sicurezza**
Non usi l'ago per iniezione per prelevare il medicinale dal flaconcino.



- **Contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti**

Preparazione:

- Prima dell'uso, appoggi il o i flaconcini su una superficie piana e pulita, al riparo dalla luce diretta del sole, per circa 15 minuti, lasciando che raggiungano la temperatura ambiente.
- Non tenti di riscaldare il flaconcino in altri modi.
- Si lavi accuratamente le mani con acqua e sapone.

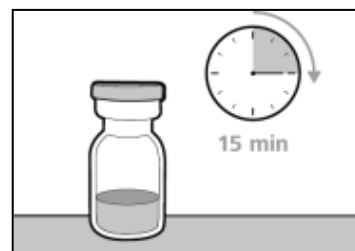


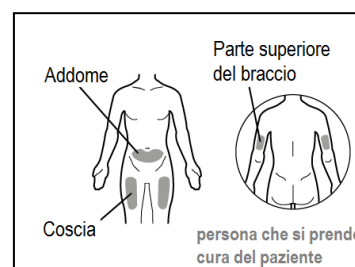
Figura A

Scelta e preparazione della sede di iniezione:

- Disinfetti l'area della sede di iniezione prescelta con una salviettina imbevuta di alcol.
- Lasci asciugare la pelle per circa 10 secondi. Non tocchi, sventoli né soffi sull'area disinfettata prima dell'iniezione.

Per l'iniezione può utilizzare:

- La coscia (parte frontale centrale).
- L'area in corrispondenza dello stomaco (addome), fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico.
- La parte superiore del braccio (solo se l'iniezione viene somministrata da una persona che si prende cura del paziente).
- Utilizzi una sede di iniezione diversa per ogni iniezione, ad almeno 2,5 cm di distanza dall'area usata per l'iniezione precedente.
- Non inietti il medicinale in zone che potrebbero essere soggette a irritazione per via di una cintura o della vita dei vestiti. Non inietti il medicinale in corrispondenza di nei, cicatrici, lividi o aree in cui la pelle è dolorante, arrossata, indurita o lesionata.



Preparazione della siringa per l'iniezione

- Dopo aver tolto il cappuccio, non tocchi gli aghi esposti e non li appoggi su alcuna superficie.
- Una volta riempita con il medicinale, l'iniezione deve essere eseguita immediatamente.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato sotto la pelle entro 5 minuti. Non usi la siringa se l'ago viene a contatto con una superficie.
- **Getti tutti il/i flaconcino/i usati, gli aghi, le ghiere dei flaconcini o i cappucci degli aghi per iniezione e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.**

Informazioni importanti dopo l'iniezione

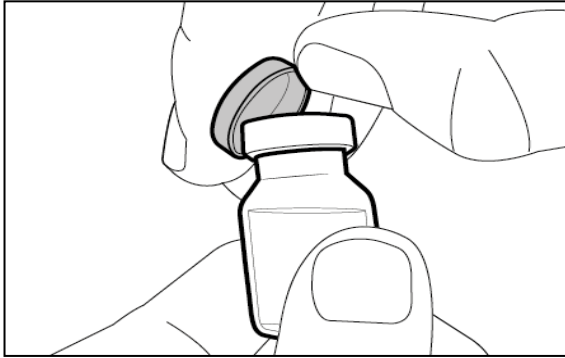
- Non sfregi la sede di iniezione dopo la somministrazione.
- Se sono presenti gocce di sangue in corrispondenza della sede di iniezione, preme un batuffolo di cotone o una garza sterile sulla sede di iniezione per almeno 10 secondi fino ad arrestare il sanguinamento.
- Se è presente un livido (una piccola area con perdita di sangue al di sotto della pelle), è possibile applicare una borsa del ghiaccio sulla sede premendo delicatamente. Se il sanguinamento non si arresta, contatti l'operatore sanitario.

Smaltimento del medicinale e del materiale:

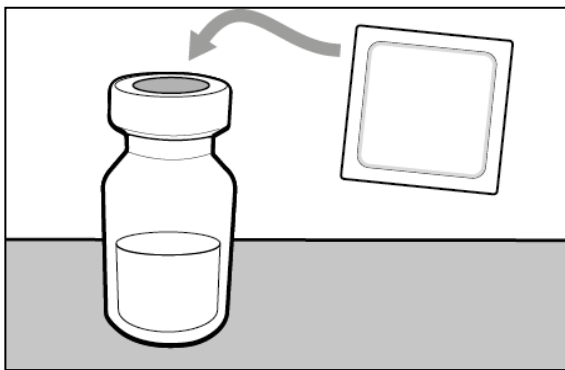
Importante: tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.

- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. Non getti aghi e siringhe sfusi nei rifiuti domestici.
- Se non dispone di un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti, può usare un contenitore destinato alla raccolta di tipo domestico:
 - realizzato in plastica rinforzata.
 - richiudibile con un coperchio ermetico e a prova di puntura, che impedisca la fuoriuscita dei rifiuti taglienti.
 - che stia in posizione verticale e sia stabile durante l'uso.
 - anti-perdite.
 - adeguatamente etichettato con un'avvertenza indicante la presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.
- Quando il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti sarà quasi pieno, dovrà seguire le normative locali per il corretto smaltimento del contenitore.
- Non getti il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti usato nei rifiuti domestici, eccetto qualora ciò sia ammesso dalle normative locali. Non ricicli il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

**Fase 1. Togliere il cappuccio del
flaconcino e detergere la parte superiore**

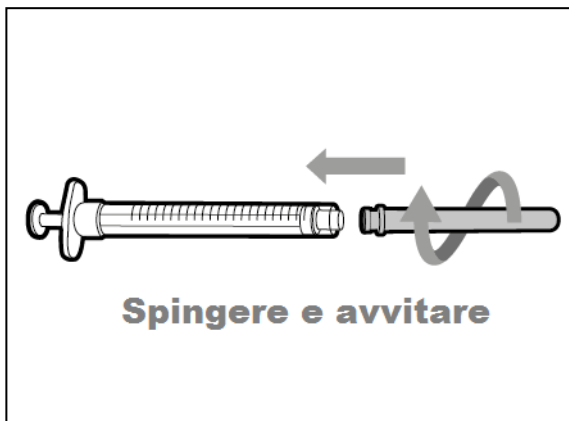


- Tolga il cappuccio del/i flaconcino/i.

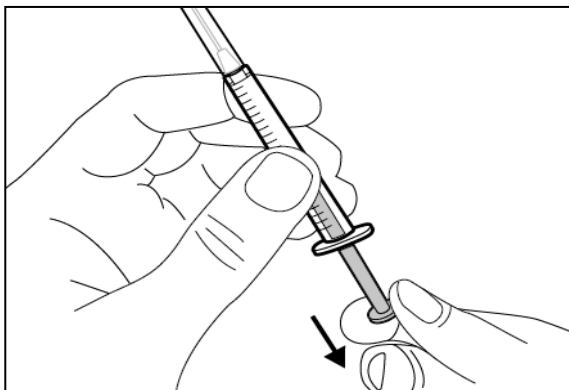


- Disinfetti la parte superiore della chiusura del/i flaconcino/i con una salviettina imbevuta di alcol.
- Getti il/i cappuccio/i del/i flaconcino/i nel contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

**Fase 2. Collegare l'ago di
trasferimento alla siringa**

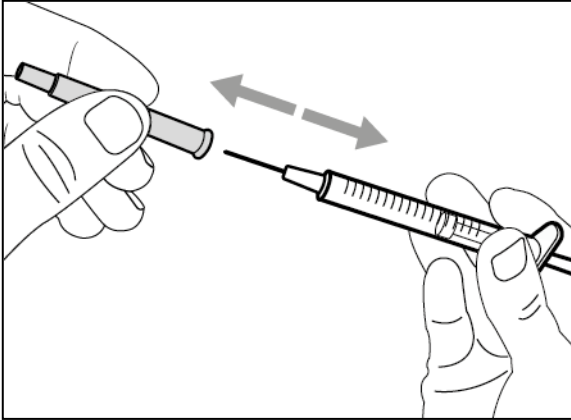


- **Spinga e avviti in senso orario l'ago di trasferimento sulla siringa** fino a quando non sia saldamente collegato.



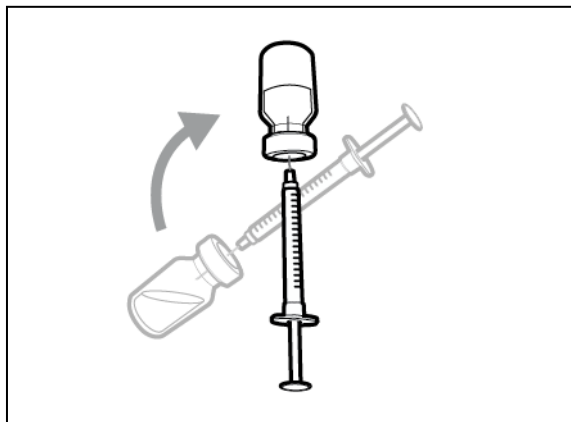
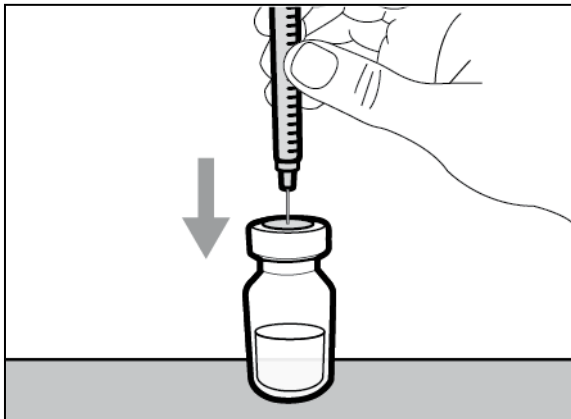
- Tiri lentamente indietro lo stantuffo e aspiri una quantità di aria nella siringa pari alla dose prescritta.

Fase 3. Togliere il cappuccio dell'ago di trasferimento

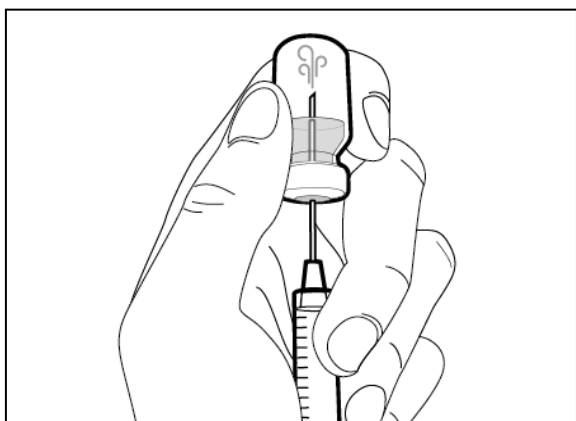


- Tenga la siringa per il cilindro, con l'ago di trasferimento rivolto verso l'alto.
- Sfilì con cautela il cappuccio dell'ago di trasferimento, tenendolo lontano dal corpo. **Non getti il cappuccio. Appoggi il cappuccio dell'ago di trasferimento su una superficie piana pulita.** Dopo aver trasferito il medicinale, dovrà rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento.
- **Non tocchi** la punta dell'ago e non la appoggi su alcuna superficie dopo aver tolto il cappuccio dall'ago.

Fase 4. Iniettare aria nel flaconcino

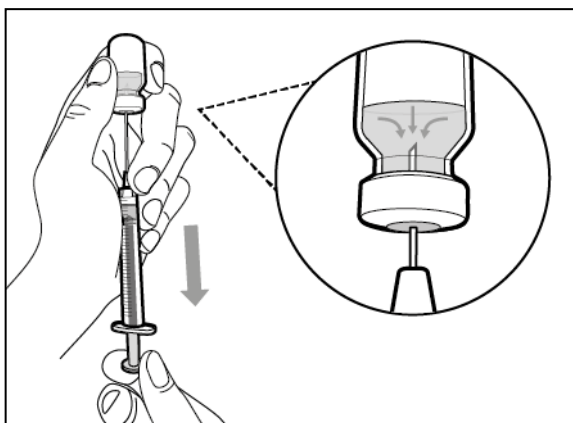


- Tenga il flaconcino su una superficie di lavoro in piano e inserisca l'ago di trasferimento, collegato alla siringa, al centro del tappo del flaconcino.
- Capovolga il flaconcino tenendo l'ago collegato alla siringa in posizione.



- Con l'ago rivolto verso l'alto, preme lo stantuffo per iniettare l'aria, precedentemente aspirata nella siringa, **al di sopra del medicinale.**
- Tenga il dito premuto sullo stantuffo della siringa.
- **Non** inietti aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria al suo interno.

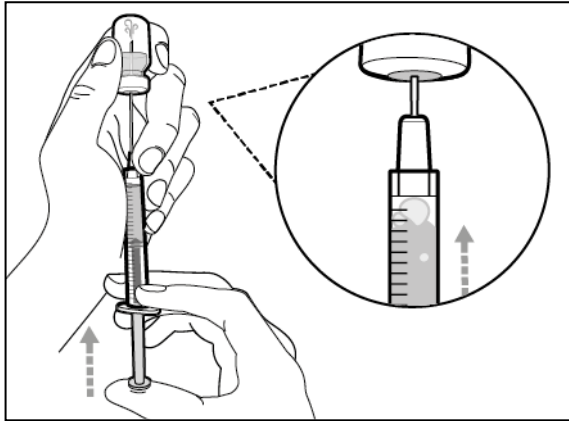
Fase 5. Trasferire il medicinale nella siringa



- Sposti la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi **al di sotto del livello del medicinale.**
- Tiri indietro lentamente lo stantuffo per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta.
- Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

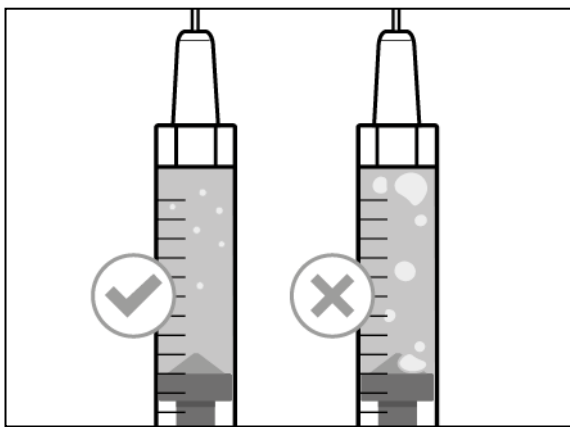
Importante: se la dose prescritta è superiore alla quantità di medicinale contenuta nel flaconcino, **prelevi tutto il medicinale** e passi al paragrafo “**Combinazione di flaconcini**”.

Fase 6. Rimuovere le bolle d'aria



- Tenga l'ago nel flaconcino e controlli la siringa per escludere la presenza di grosse bolle d'aria. Le bolle d'aria di grandi dimensioni possono comportare una riduzione della dose somministrata.

- **Elimini le bolle d'aria più grosse picchiando** delicatamente con le dita sul cilindro della siringa, fino a far salire le bolle d'aria in cima alla siringa. Sposti la punta dell'ago **al di sopra del medicinale** e prema delicatamente lo stantuffo per espellere le bolle d'aria dalla siringa.



- Se la quantità di medicinale presente nella siringa è pari o inferiore alla dose prescritta, sposti la punta dell'ago **all'interno del medicinale** e **tiri indietro** lentamente lo stantuffo fino ad ottenere una quantità di medicinale **superiore** a quella necessaria per la **dose prescritta**.

- Faccia attenzione a non estrarre completamente lo stantuffo dalla siringa.

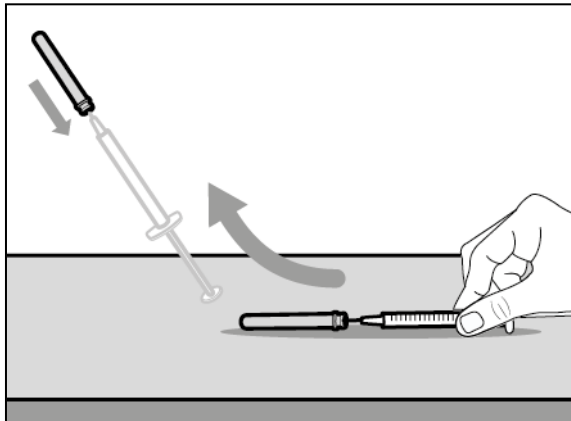
- Ripeta i passaggi precedenti fino a rimuovere le bolle d'aria più grosse.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa. Se non riesce a prelevare tutto il farmaco, rimetta il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità residua



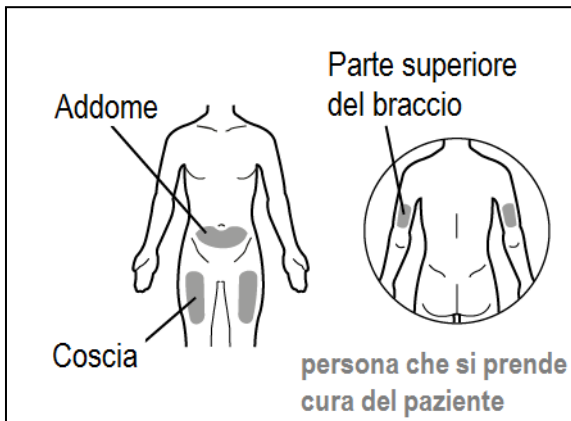
Non usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale, in quanto questa operazione potrebbe comportare dolore e sanguinamento.

Fase 7. Rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento



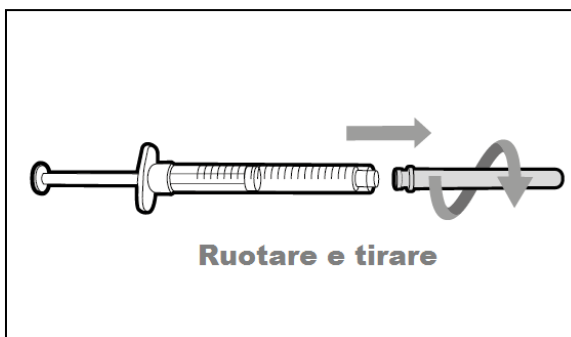
- Tolga dal flaconcino la siringa collegata all'ago di trasferimento dal flaconcino.
- **Con una mano, infili** l'ago di trasferimento nel cappuccio e **lo sollevi** per coprire l'ago.
- Una volta coperto l'ago, spinga con **una mano** il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo saldamente, onde evitare di farsi male accidentalmente con l'ago.

Fase 8. Disinfettare la sede di iniezione



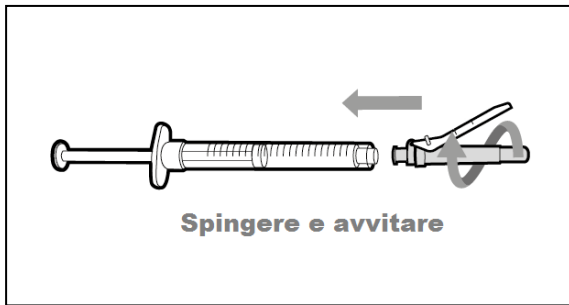
- Scegli la sede di iniezione e la **disinfetti** con una salviettina imbevuta di alcol.

Fase 9. Togliere l'ago di trasferimento



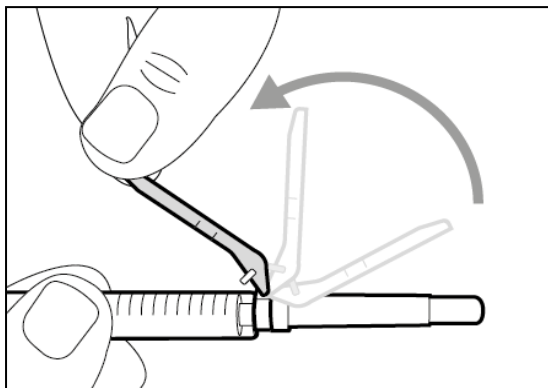
- Tolga l'ago di trasferimento dalla siringa ruotandolo in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti l'ago di trasferimento usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase 10. Attaccare l'ago di iniezione alla siringa



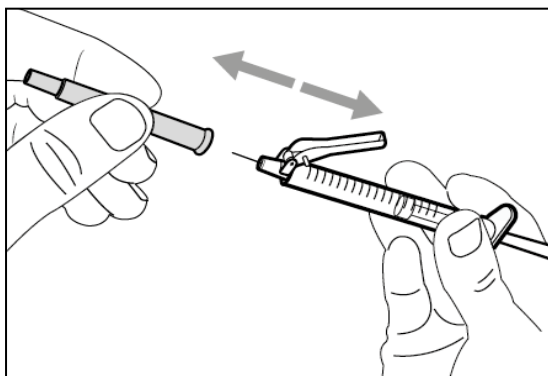
- Spinga l'ago per iniezione sulla siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.

Fase 11. Spostare la protezione di sicurezza



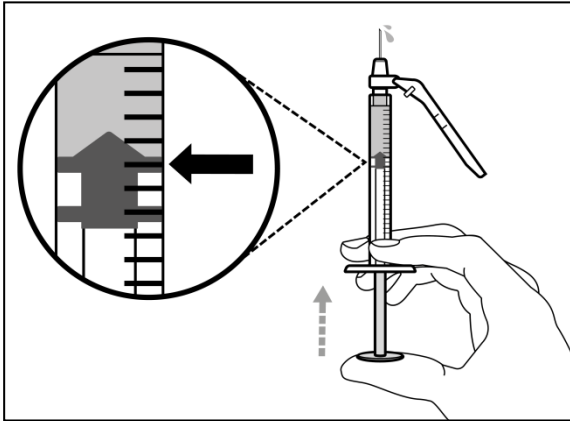
- Allontani la protezione di sicurezza dall'ago spostandola **verso** il corpo della siringa.

Fase 12. Togliere il cappuccio dall'ago di iniezione



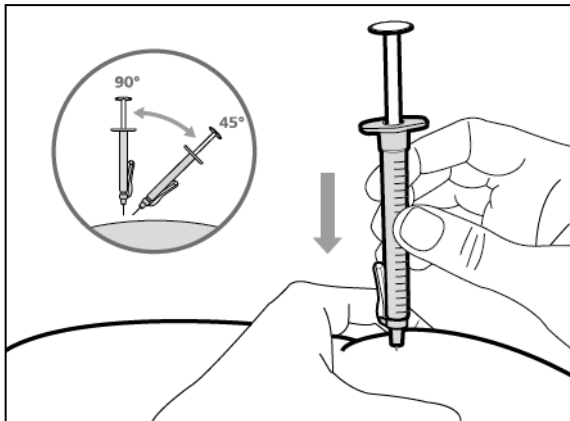
- Con cautela, sfilare dalla siringa il cappuccio dell'ago per iniezione.
- Getti il cappuccio in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.
- **Non** tocchi la punta dell'ago ed eviti che venga a contatto con qualsiasi superficie.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato entro 5 minuti.

Fase 13. Posizionare lo stantuffo a livello della dose prescritta



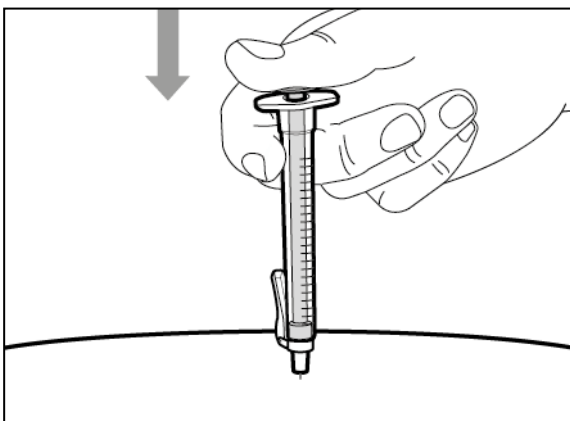
- Prema lentamente lo stantuffo fino a raggiungere la dose prescritta.
- Si accerti che il bordo superiore dello stantuffo sia in linea con la tacca riportata sulla siringa corrispondente alla dose prescritta.

Fase 14. Iniezione sottocutanea (al di sotto della pelle)



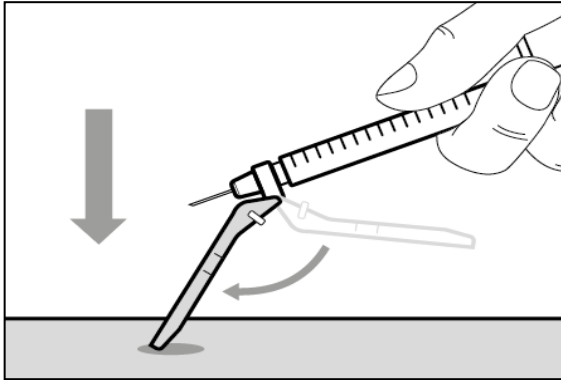
- Pizzichi la sede di iniezione prescelta e inserisca interamente l'ago con un'angolazione da **45° a 90°**, con un movimento rapido e deciso. **Non** impugni né preme lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago.
- Mantenga la posizione della siringa e rilasci la sede di iniezione pizzicata.

Fase 15. Iniezione del medicinale



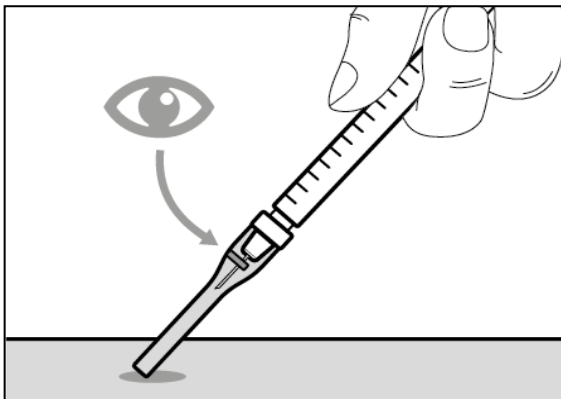
- Inietti lentamente l'intera quantità di medicinale premendo delicatamente lo stantuffo fino a fine corsa.
- Estragga l'ago e la siringa dalla sede di iniezione mantenendo la stessa angolazione usata durante l'inserimento.

Fase 16. Coprire l'ago con la protezione di sicurezza



- Sposti in avanti la protezione di sicurezza di 90°, allontanandola dal corpo della siringa.

- Impugnando la siringa con una mano, **prema verso il basso la protezione di sicurezza** su una superficie piana, con un movimento rapido e deciso, fino a udire un “clic”.

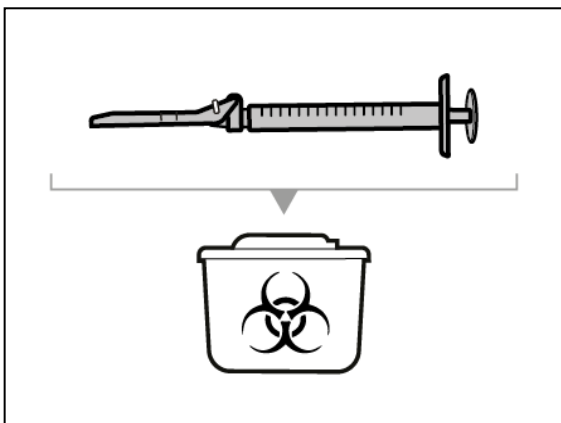


- Se non sente alcun “clic”, verifichi che l'ago sia interamente coperto dalla protezione di sicurezza.

- Tenga sempre le dita dietro la protezione di sicurezza e lontano dall'ago.

- **Non** stacchi l'ago per iniezione.

Fase 17. Smaltire la siringa e l'ago



- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. Per maggiori informazioni, consulti il paragrafo “Smaltimento del medicinale e del materiale”.

- **Non tenti** di rimuovere l'ago per iniezione utilizzato dalla siringa usata.

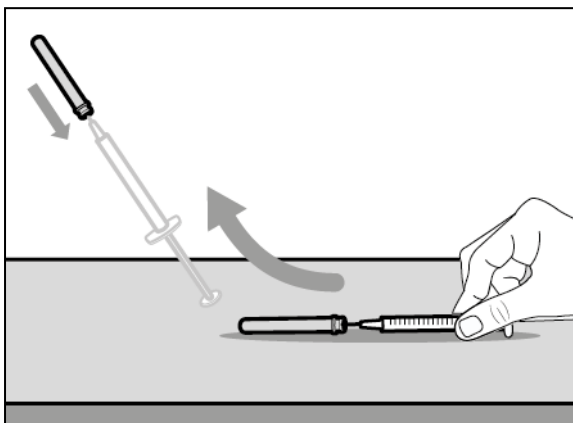
- **Non rimetta** il cappuccio sull'ago per l'iniezione.

- **Importante:** tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.

Combinazione di flaconcini

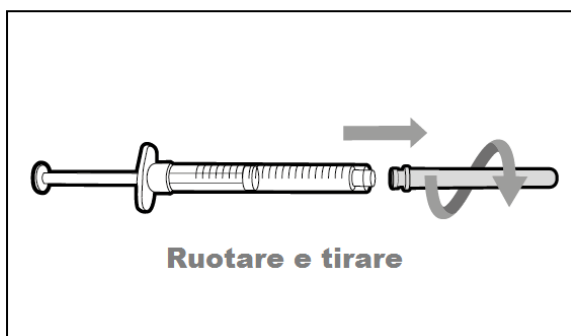
Se per raggiungere la dose totale prescritta deve usare più di 1 flaconcino, segua questi passaggi dopo aver prelevato il medicinale dal primo flaconcino:

Fase A. Ripristinare il cappuccio dell'ago di trasferimento



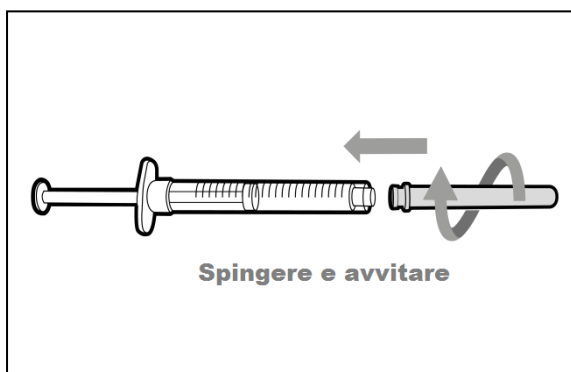
- Estragga la siringa e l'ago di trasferimento dal primo flaconcino.
- **Con una mano**, infili l'ago di trasferimento nel cappuccio e **sollevi** quest'ultimo in modo da coprire l'ago.
- Dopo aver coperto l'ago, prema con **una mano** il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo saldamente, in modo da evitare di farsi male accidentalmente con l'ago.

Fase B. Togliere l'ago di trasferimento



- Tolga l'ago di trasferimento dalla siringa ruotandolo in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti l'ago di trasferimento usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

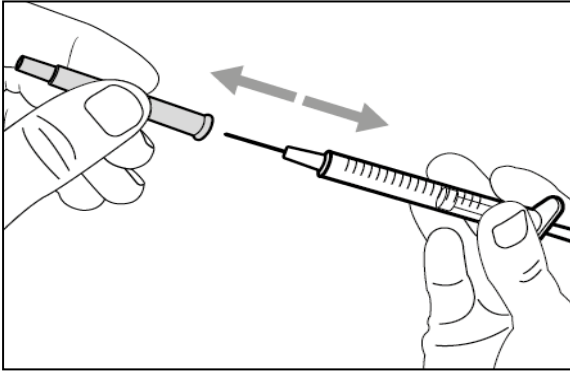
Fase C. Applicare un nuovo ago di trasferimento sulla siringa



NB: deve usare un nuovo ago di trasferimento ogni volta che preleva il medicinale da un nuovo flaconcino.

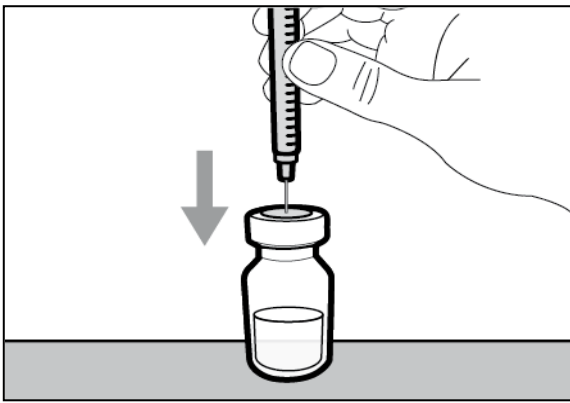
- Spinga un **nuovo** ago di trasferimento sulla siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.
- Ritragga lentamente lo stantuffo e aspiri un po' d'aria nella siringa.

Fase D. Togliere il cappuccio dell'ago di trasferimento

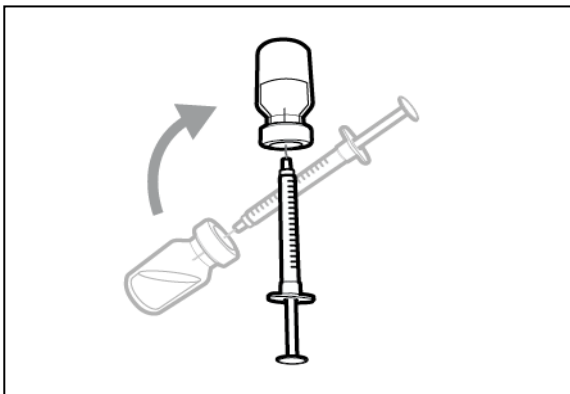


- Impugni il corpo della siringa tenendo il cappuccio dell'ago di trasferimento rivolto verso l'alto.
- Sfli attentamente ma con decisione il cappuccio dell'ago di trasferimento, tenendolo lontano dal corpo. Non getti il cappuccio. Dopo aver prelevato il medicinale, dovrà rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento.
- **Non tocchi** la punta dell'ago.

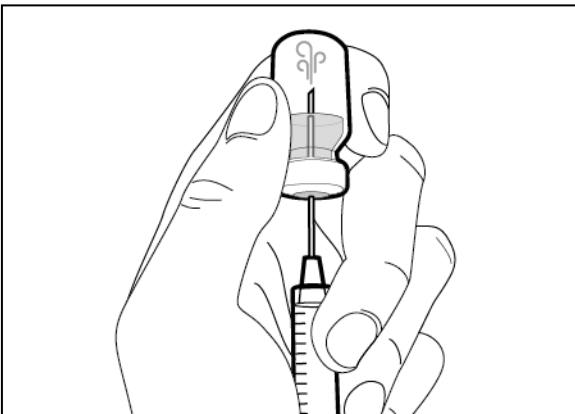
Fase E. Iniettare aria nel flaconcino



- Tenga il flaconcino su una superficie di lavoro in piano e inserisca l'ago di trasferimento, collegato alla siringa, al **centro** del tappo del flaconcino.

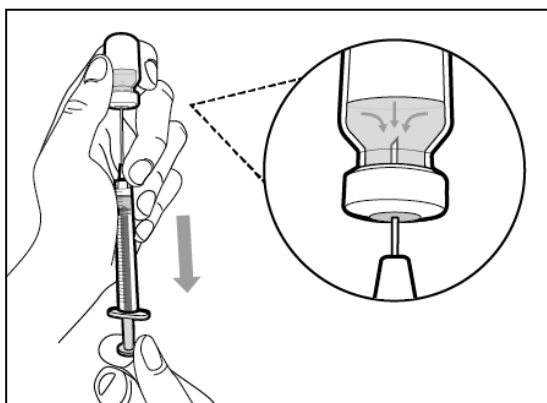


- Capovolga il flaconcino tenendo l'ago collegato alla siringa in posizione.



- Con l'ago rivolto verso l'alto, prema lo stantuffo per iniettare l'aria, precedentemente aspirata nella siringa, **al di sopra del medicinale**.
- Tenga il dito premuto sullo stantuffo della siringa.
- **Non** inietti aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria al suo interno.

Fase F. Trasferire il medicinale nella siringa



- Sposti la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi **al di sotto del livello del medicinale**.
- Tiri indietro lentamente lo stantuffo per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta.
- Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa. Se non riesce a prelevare tutto il medicinale, rimetta il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità residua.



Non usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale, in quanto questa operazione potrebbe comportare dolore e sanguinamento.

Ripeta i passaggi da A a F con ogni flaconcino supplementare, fino a quando non avrà raggiunto una quantità superiore alla dose prescritta. Una volta terminato, mantenga l'ago di trasferimento all'interno del flaconcino e torni alla Fase 6. Prosegua con i passaggi rimanenti.