

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable
Hemlibra 150 mg/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable

Chaque mL de solution contient 30 mg d'emicizumab*

Chaque flacon de 0,4 mL contient 12 mg d'emicizumab à une concentration de 30 mg/mL.

Chaque flacon de 1 mL contient 30 mg d'emicizumab à une concentration de 30 mg/mL.

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable

Chaque mL de solution contient 150 mg d'emicizumab*

Chaque flacon de 0,4 mL contient 60 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL.

Chaque flacon de 0,7 mL contient 105 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL.

Chaque flacon de 1 mL contient 150 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL.

Chaque flacon de 2 mL contient 300 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL.

* Emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée, produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (*chinese hamster ovary*, CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hemlibra est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :

- avec inhibiteurs anti-facteur VIII
- sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont :
 - une forme sévère (FVIII < 1 %)
 - une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère.

Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase.

Posologie

Le traitement (incluant la prophylaxie) par des agents by-passants (ex : concentré de facteurs du complexe prothrombique activé [aPCC] et FVII humain recombinant activé [rFVIIa]) doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par Hemlibra (voir rubrique 4.4).

La prophylaxie par facteur VIII (FVIII) peut être poursuivie durant les 7 premiers jours de traitement par Hemlibra.

La posologie recommandée est de 3 mg/kg une fois par semaine au cours des quatre premières semaines (dose de charge), suivie d'une dose d'entretien à partir de la semaine 5, soit de 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, toutes les doses étant administrées par injection sous-cutanée.

La dose de charge est la même, quel que soit le schéma posologique choisi pour la dose d'entretien.

Le schéma posologique pour la dose d'entretien doit être choisi en fonction de la préférence du médecin et du patient/aidant afin de favoriser l'observance.

La dose (en mg) et le volume (en mL) doivent être calculés comme suit :

- Dose de charge (3 mg/kg) une fois par semaine pendant les 4 premières semaines :
Poids corporel du patient (kg) x dose (3 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer
- Suivie d'une dose d'entretien à partir de la semaine 5 soit de 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit de 6 mg/kg toutes les 4 semaines:
Poids corporel du patient (kg) x dose (1,5 ou 3 ou 6 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer

Le volume total d'Hemlibra à injecter par voie sous-cutanée est calculé comme suit :

Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer ÷ concentration du flacon (mg/mL) = volume total d'Hemlibra (mL) à injecter.

Des flacons de concentrations différentes d'Hemlibra (30 mg/mL et 150 mg/mL) ne doivent pas être combinés dans la même seringue lors de la préparation du volume total à administrer.

Ne pas administrer un volume supérieur à 2 mL par injection.

Exemples :

Patients de poids corporel de 16 kg, à une dose d'entretien de 1,5 mg/kg une fois par semaine :

- Exemple de dose de charge (4 premières semaines): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge.
- Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 48 mg par 150 mg/mL: $48 \text{ mg d'emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,32 \text{ mL}$ d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter.
- Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles.
- Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien.
- Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 24 mg par 30 mg/mL: $24 \text{ mg d'emicizumab} \div 30 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$ d'Hemlibra à la concentration de 30 mg/mL à injecter une fois par semaine.
- Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles.

Patients de poids corporel de 40 kg, à une dose d'entretien de 3 mg/kg toutes les deux semaines :

- Exemple de dose de charge (4 premières semaines) : $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge.
- Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 120 mg par 150 mg/mL : $120 \text{ mg d'emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$ d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter.
- Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles.
- Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5) : $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien.
- Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 120 mg par 150 mg/mL : $120 \text{ mg d'emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$ d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter toutes les deux semaines.
- Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles.

Patients de poids corporel de 60 kg, à une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les quatre semaines :

- Exemple de dose de charge (4 premières semaines) : $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge.
- Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 180 mg par 150 mg/mL : $180 \text{ mg d'emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 1,20 \text{ mL}$ d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter.
- Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles.
- Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5) : $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien.
- Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 360 mg par 150 mg/mL : $360 \text{ mg d'emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 2,4 \text{ mL}$ d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter toutes les quatre semaines .
- Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles.

Durée du traitement

Hemlibra est destiné à un traitement prophylactique à long terme.

Ajustements posologiques au cours du traitement

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour Hemlibra.

Oubli ou retard de doses

Si un patient oublie une injection sous-cutanée programmée d'Hemlibra, il doit être indiqué au patient de s'injecter la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Le patient devra s'injecter la dose suivante le jour initialement programmé. Le patient ne doit pas s'injecter deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les enfants (voir rubrique 5.2). Il n'y pas de données disponibles chez les patients de moins de 1 an.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2). Il n'y pas de données disponibles chez les patients de plus de 77 ans.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère (voir rubrique 5.2). Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Hemlibra chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée. Emicizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Prise en charge dans le cadre périopératoire

La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été formellement évaluées lors de chirurgies. Des patients ont subi une intervention chirurgicale sans interrompre la prophylaxie par emicizumab dans les études cliniques.

Si des agents by-passants (ex : aPCC et rFVIIa) sont nécessaires pendant la période périopératoire, merci de vous référer aux recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants à la rubrique 4.4.

Si du FVIII est nécessaire pendant la période périopératoire, merci de vous référer à la rubrique 4.5.

Pour le suivi biologique de l'activité hémostatique des patients, merci de vous référer à la rubrique 4.4 pour les tests de laboratoire non modifiés par emicizumab.

Induction de la tolérance immune (ITI)

La sécurité et l'efficacité d'emicizumab chez les patients recevant une induction de tolérance immune en cours n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Hemlibra doit être uniquement administré par voie sous-cutanée et doit être administré en utilisant une technique aseptique appropriée (voir rubrique 6.6).

L'administration doit être limitée aux sites d'injection recommandés : abdomen, parties supérieures externes des bras et cuisses (voir rubrique 5.2).

L'administration d'Hemlibra par injection sous-cutanée dans la partie supérieure externe du bras doit être réalisée par un aidant ou un professionnel de santé.

Varié le site d'injection peut contribuer à prévenir ou réduire les réactions au site d'injection (voir rubrique 4.8). L'injection sous-cutanée d'Hemlibra ne doit pas être réalisée dans les zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible ou indurée, ni dans les régions qui présentent des nævi ou des cicatrices.

Pendant la durée du traitement par Hemlibra, les autres médicaments administrés par voie sous-cutanée doivent de préférence être injectés à des sites anatomiques différents.

Administration par le patient et/ou un aidant

Hemlibra est destiné à être utilisé sous le contrôle d'un professionnel de santé. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, un patient pourra s'auto-injecter Hemlibra, ou l'aidant pourra administrer Hemlibra au patient, si le médecin considère que cela est approprié.

Le médecin et l'aidant doivent déterminer si l'auto-administration d'Hemlibra par un enfant est appropriée. Cependant, l'auto-injection n'est pas recommandée pour les enfants âgés de moins de 7 ans.

Pour des instructions complètes sur l'administration d'Hemlibra, veuillez vous reporter à la rubrique 6.6 et à la notice du médicament.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de la spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Microangiopathie thrombotique associée à Hemlibra et à l'aPCC

Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés dans une étude clinique menée chez des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra, lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures d'aPCC a été administrée pendant 24 heures ou plus (voir rubrique 4.8). Le traitement des MAT prévoyait un traitement symptomatique avec ou sans plasmaphérèse et hémodialyse. Des signes d'amélioration de la MAT ont été observés dans la semaine ayant suivi l'arrêt d'aPCC et l'interruption d'Hemlibra. Cette amélioration rapide diffère de l'évolution clinique habituelle observée dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) et les MAT classiques, notamment le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (voir rubrique 4.8). Après résolution de la MAT, Hemlibra a été réintroduit chez un patient, qui a continué à être traité en toute sécurité.

Le développement éventuel d'une MAT doit être surveillé lors de l'administration d'aPCC chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra. Le médecin doit immédiatement arrêter l'aPCC et interrompre le traitement par Hemlibra si des symptômes cliniques et/ou des résultats biologiques évoquant une MAT surviennent, et initier une prise en charge appropriée. Les médecins et les patients/aidants doivent évaluer au cas par cas les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par Hemlibra après résolution complète de la MAT. Dans le cas où un agent by-passant est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra, merci de vous reporter au paragraphe ci-dessous sur les recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants.

Des précautions doivent être prises lors du traitement des patients qui sont à haut risque de MAT (par exemple, patients ayant des antécédents médicaux ou des antécédents familiaux de MAT), ou ceux qui reçoivent des médicaments concomitants connus pour être un facteur de risque de développement d'une MAT (par exemple ciclosporine, quinine, tacrolimus).

Thromboembolie associée à Hemlibra et à l'aPCC

Des événements thrombotiques graves ont été rapportés au cours d'une étude clinique menée chez des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures d'aPCC a été administrée pendant 24 heures ou plus (voir rubrique 4.8). Aucun cas n'a nécessité de traitement anticoagulant. Après l'arrêt d'aPCC et l'interruption d'Hemlibra, des signes d'amélioration ou de résolution ont été observés dans le mois qui a suivi (voir rubrique 4.8). Hemlibra a été réintroduit chez un patient après résolution de l'événement thrombotique, qui a continué à être traité en toute sécurité.

Le développement d'une thromboembolie doit être surveillé chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra lors de l'administration d'aPCC. Le médecin doit immédiatement arrêter l'aPCC et interrompre le traitement par Hemlibra si des symptômes cliniques, des résultats d'imagerie et/ou biologiques évoquant des événements thrombotiques se produisent, et doit initier une prise en charge appropriée. Les médecins et les patients/ aidants doivent examiner au cas par cas les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par Hemlibra après résolution complète des événements thrombotiques. Dans le cas où un agent by-passant est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra, merci de vous reporter au paragraphe ci-dessous sur les recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants.

Recommandations relatives à l'utilisation des agents by-passants chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra

Le traitement par des agents by-passants doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par Hemlibra.

Les médecins doivent discuter systématiquement avec leurs patients et/ou les aidants de la dose exacte et du schéma d'administration des agents by-passants à utiliser, s'ils s'avéraient nécessaires pendant la prophylaxie par Hemlibra.

Hemlibra augmente la capacité de coagulation du patient. La dose d'agent by-passant nécessaire peut par conséquent être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par Hemlibra. La posologie et la durée du traitement par agents by-passants dépendront de la localisation et de la sévérité du saignement et de l'état clinique du patient. L'utilisation d'aPCC doit être évitée, sauf si aucune autre option ou alternative thérapeutique n'est disponible. Si l'aPCC est utilisé chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra, la posologie initiale ne doit pas dépasser 50 U/kg et une surveillance biologique (comprenant au moins une surveillance de la fonction rénale et de la numération plaquettaire ainsi qu'une évaluation de la thrombose) est recommandée. Si le saignement n'est pas contrôlé avec une dose initiale d'aPCC \leq 50 U/kg, les doses supplémentaires d'aPCC doivent être administrées sous surveillance ou contrôle médical, incluant la surveillance biologique afin de diagnostiquer une MAT ou tout événement thrombotique. Une surveillance du ou des saignements est nécessaire avant toute nouvelle administration d'aPCC. La dose totale d'aPCC ne doit pas dépasser 100 U/kg au cours des premières 24 heures de traitement. Les médecins doivent évaluer avec précaution les risques de MAT et de thromboembolie par rapport au risque hémorragique s'ils envisagent de poursuivre le traitement par aPCC au-delà de la dose maximale de 100 U/kg au cours des 24 premières heures.

Au cours des études cliniques, aucun cas de MAT ni d'événements thrombotiques n'a été observé avec la seule utilisation du rFVIIa chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra.

Les recommandations posologiques des agents by-passants doivent continuer à être respectées pendant au moins six mois après l'arrêt de la prophylaxie par Hemlibra (voir rubrique 5.2).

Immunogénicité

Le développement d'anticorps anti-emicizumab neutralisants associés à une diminution de la concentration d'emicizumab entraînant une perte d'efficacité a été observé peu fréquemment au cours des études cliniques (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les patients présentant des signes cliniques de perte d'efficacité (par exemple, augmentation des événements hémorragiques intercurrents) doivent être rapidement évalués afin d'en déterminer l'étiologie et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées si des anticorps anti-emicizumab neutralisants sont suspectés.

Effets d'emicizumab sur les tests de coagulation

Emicizumab restaure l'activité co-facteur du facteur VIII activé (FVIIIa) manquant dans la formation du complexe ténase. Les tests de coagulation basés sur la voie intrinsèque de la coagulation, dont le temps de coagulation activé (ACT), le temps de céphaline activée (type TCA), mesurent le temps de coagulation total, notamment le temps nécessaire pour l'activation du FVIII en FVIIIa par la thrombine. Ces tests explorant la voie intrinsèque donnent des temps de coagulation très raccourcis en présence d'emicizumab, puisqu'ils ne nécessitent pas d'activation par la thrombine. Le temps de coagulation de la voie intrinsèque très raccourci interfère ensuite dans tous les tests de dosage différentiel des facteurs de coagulation basés sur le TCA, notamment le dosage chromométrique de l'activité du FVIII (voir rubrique 4.4, Tableau 1). Cependant les tests de dosage différentiel des facteurs de coagulation utilisant des méthodes chromogéniques ou immunologiques ne sont pas perturbés par emicizumab. Ils peuvent donc être utilisés pour évaluer les paramètres de la coagulation pendant le traitement, avec une attention particulière pour les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII, comme indiqué ci-dessous.

Les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII peuvent utiliser des protéines de coagulation humaines ou bovines. Les tests utilisant des facteurs de coagulation d'origine humaine réagissent à emicizumab, et peuvent surestimer le potentiel hémostatique clinique d'emicizumab. En revanche, les tests utilisant des facteurs de coagulation d'origine bovine sont insensibles à emicizumab (aucune activité mesurée) et peuvent être utilisés pour surveiller l'activité du FVIII endogène ou perfusé, ou pour titrer les inhibiteurs anti-FVIII.

Emicizumab reste actif en présence d'inhibiteurs anti-FVIII, et entraînera ainsi un résultat faussement négatif dans les tests utilisant les méthodes de Bethesda basées sur l'inhibition fonctionnelle du FVIII (dosage chromométrique). En revanche, la méthode de Bethesda adaptée à la mesure de l'activité chromogénique du FVIII (méthode Bethesda chromogénique) avec des réactifs d'origine bovine est insensible à emicizumab et pourra être utilisée.

Ces deux marqueurs pharmacodynamiques ne reflètent pas l'effet hémostatique réel d'emicizumab *in vivo* (le TCA est très raccourci et l'activité rapportée du FVIII peut être surestimée), mais fournissent une indication relative de l'effet pro-coagulant d'emicizumab.

En résumé, chez les patients traités par Hemlibra, les résultats des tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'activité d'emicizumab, ni pour déterminer le dosage du facteur de substitution ou du facteur anticoagulant ni pour titrer les inhibiteurs anti-FVIII. Des précautions doivent être prises si des tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation sont utilisés, en raison du risque de mauvaise interprétation de ces résultats qui pourrait conduire à une prise en charge sous-optimale des patients présentant des épisodes

hémorragiques, pouvant potentiellement aboutir à des saignements sévères ou des saignements engageant le pronostic vital des patients.

Les tests biologiques modifiés et non modifiés par emicizumab sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. Compte tenu de la demi-vie prolongée d'emicizumab, ces effets sur les tests de coagulation peuvent persister jusqu'à six mois après la dernière dose (voir rubrique 5.2).

Tableau 1 Résultats des tests de coagulation modifiés ou non par emicizumab

Résultats modifiés par emicizumab	Résultats non modifiés par emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> - Temps de céphaline activée (TCA) - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti FVIII par la méthode Bethesda (basée sur la mesure du FVIII : C en 1 temps) - Dosages chronométriques des facteurs de coagulation basés sur le TCA - Résistance à la protéine C activée (RPCa) basée sur le TCA - Temps de coagulation activé (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti FVIII par la méthode de Bethesda utilisant un test chromogénique avec des réactifs d'origine bovine - Temps de thrombine (TT) - Dosages chronométriques des facteurs de coagulation basés sur le taux de prothrombine - Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII¹ - Dosages immunologiques (ex : ELISA, méthodes immunoturbidimétriques) - Analyse moléculaire des facteurs de coagulation (exemple : Facteur V Leiden, Prothrombin G20210A)

¹ Pour des considérations importantes concernant les dosages chromogéniques du FVIII, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas de données disponibles chez les nourrissons âgés de < 1 an. Le développement du système hémostatique chez les nouveau-nés et les nourrissons étant dynamique et évolutif, les concentrations relatives de protéines pro- et anticoagulantes chez ces patients doivent être prises en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque, qui devra également tenir compte du risque potentiel de thrombose (par exemple thrombose de la chambre implantable).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions adéquate ou bien contrôlée n'a été réalisée avec emicizumab.

L'expérience clinique indique l'existence d'une interaction médicamenteuse entre emicizumab et l'aPCC (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Il existe une possibilité d'hypercoagulabilité en cas d'administration de rFVIIa ou de FVIII avec emicizumab, sur la base des expérimentations précliniques. Emicizumab augmente la capacité de coagulation, par conséquent, la dose de rFVIIa ou de FVIII requise pour obtenir l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par Hemlibra.

En cas de complication thrombotique, le médecin doit envisager l'arrêt du rFVIIa ou du FVIII et l'interruption de la prophylaxie par Hemlibra selon le tableau clinique. La prise en charge doit être adaptée aux circonstances cliniques individuelles, en considérant que :

- La décision de modification posologique doit tenir compte de la demi-vie d'élimination des médicaments ; en particulier, l'interruption d'emicizumab peut ne pas avoir d'effet immédiat.
- La surveillance à l'aide d'un dosage chromogénique du FVIII peut guider l'administration de facteurs de coagulation, et la recherche de marqueurs de thrombophilie peut être envisagée.

Les données sont limitées concernant l'administration concomitante d'anti-fibrinolytiques et d'aPCC ou de rFVIIa chez les patients recevant Hemlibra en prophylaxie. Cependant, la possibilité d'événements thrombotiques doit être considérée lorsque des anti-fibrinolytiques systémiques sont utilisés en association à l'aPCC ou rFVIIa chez des patients traités par emicizumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Les femmes en âge de procréer recevant Hemlibra doivent utiliser une contraception efficace pendant et au moins six mois après l'arrêt du traitement par Hemlibra (voir rubrique 5.2).

Grossesse

Aucune étude clinique sur l'utilisation d'emicizumab n'a été effectuée chez des femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec Hemlibra. Il n'est pas établi si emicizumab peut entraîner des dommages sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Hemlibra doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Il conviendra de prendre en compte que le risque de thrombose est accru pendant la grossesse et après l'accouchement et que plusieurs complications de la grossesse sont liées à un risque plus élevé de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Allaitement

Il n'a pas été établi que l'emicizumab soit excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'impact de l'emicizumab sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. Il est établi que les IgG humaines sont présentes dans le lait maternel. La décision d'interrompre l'allaitement ou de ne pas initier/d'interrompre le traitement par Hemlibra doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect concernant la reprotoxicité (voir rubrique 5.3). Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'Homme. Par conséquent, les effets d'emicizumab sur la fertilité masculine et féminine sont inconnus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Hemlibra n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil général de sécurité d'Hemlibra est basé sur des données issues des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables les plus graves rapportés au cours des études cliniques sur Hemlibra ont été la survenue d'épisodes de microangiopathie thrombotique (MAT) et d'événements thrombotiques, notamment thrombose du sinus caverneux et thrombose des veines superficielles concomitante à une nécrose cutanée (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez au moins 10 % des patients ayant reçu au moins une dose d'Hemlibra, ont été les suivants : réactions au site d'injection (19,4 %), arthralgies (14,2 %) et céphalées (14,0 %).

Au total trois patients (0,7 %) ayant reçu une prophylaxie par Hemlibra au cours des études cliniques ont arrêté le traitement à la suite des effets indésirables suivants : MAT, nécrose cutanée concomitante avec une thrombophlébite superficielle, et céphalées.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont issus de la surveillance post-commercialisation et des données regroupées de cinq études cliniques de phase III (trois études menées chez l'adulte et l'adolescent [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, et BO39182 – HAVEN 4], une étude menée chez des patients appartenant à tous les groupes d'âge [BO41423 – HAVEN 6] et une étude pédiatrique [BH29992 - HAVEN 2]), au cours desquelles un total de 444 patients atteints d'hémophilie A ont reçu au moins une dose d'Hemlibra en prophylaxie (voir rubrique 5.1). Trois cent sept (69,1 %) participants aux études cliniques étaient des adultes (parmi lesquels deux femmes), 61 (13,7 %) étaient des adolescents (≥ 12 à < 18 ans), 71 (16,0 %) étaient des enfants (âgés de ≥ 2 à < 12 ans) et cinq (1,1 %) étaient des nourrissons et jeunes enfants (âgés de 1 mois à < 2 ans). La durée médiane d'exposition pendant les études a été de 32 semaines (entre 0,1 et 94,3 semaines).

Les effets indésirables survenus au cours des études cliniques de phase III et de la surveillance post-commercialisation sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA (Tableau 2). Les catégories de fréquences correspondantes pour chaque effet secondaire sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Résumé des effets indésirables survenus au cours de l'ensemble des études cliniques HAVEN (« données poolées ») et de la surveillance post-commercialisation d'Hemlibra

Système Organe-Classe (SOC)	Effets indésirables (PT classification MedDRA)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Microangiopathie thrombotique	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
Affections vasculaires	Thrombophlébite superficielle	Peu fréquent
	Thrombose du sinus caverneux ^a	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose cutanée	Peu fréquent
	Angioedème	Peu fréquent
	Urticaire	Fréquent
	Rash	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent
	Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Très fréquent
	Pyrexie	Fréquent
	Diminution de la réponse thérapeutique ^b	Peu fréquent

^a « Affections vasculaires » est un SOC secondaire pour la thrombose du sinus caverneux.

^b Une perte d'efficacité (diminution de la réponse thérapeutique) se manifestant par une augmentation des saignements intercurrents a été rapportée avec les anticorps anti-emicizumab neutralisants associés à une diminution de la concentration d'emicizumab (voir la description d'effets indésirables sélectionnés et les rubriques 4.4 et 5.1).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Microangiopathie thrombotique

Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des MAT ont été rapportées chez moins de 1 % des patients (3/444) et chez 9,7 % des patients (3/31) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 3 cas de MAT sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique (voir rubrique 4.4). Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë, sans déficit sévère de l'activité de l'ADAMTS13. Un patient a repris le traitement par Hemlibra suite à la disparition de la MAT, sans récurrence de celle-ci.

Événements thrombotiques

Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des événements thrombotiques graves ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (2/444) et chez 6,5 % des patients (2/31) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 2 cas d'événements thrombotiques graves sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique. Un patient a repris le traitement par Hemlibra suite à la disparition des événements thrombotiques, sans récurrence de ceux-ci (voir rubrique 4.4).

Caractérisation de l'interaction entre l'emicizumab et le traitement par aPCC au cours des études cliniques pivots

Parmi les 82 cycles de traitement par aPCC* chez les patients traités par Hemlibra en prophylaxie, huit (10 %) ont consisté en l'administration d'une dose cumulée moyenne d'aPCC > 100 U/kg/24 heures pendant 24 heures ou plus. Deux de ces 8 cycles de traitement ont été associés à des événements thrombotiques et 3 de ces 8 cycles ont été associés à une microangiopathie thrombotique (Tableau 3). Aucune MAT ni événement thrombotique n'ont été observés dans les autres cas de traitement par aPCC. Parmi tous les cycles de traitement par aPCC, 68 % consistaient en une seule perfusion inférieure à 100 U/kg.

Tableau 3 Détails des cycles de traitement par aPCC* dans l'ensemble des études cliniques de phase III (« données poolées »)

Durée du traitement par aPCC	Dose cumulée moyenne d'aPCC sur 24 heures (U/kg/24 heures)		
	<50	50–100	>100
<24 heures	9	47	13
24-48 heures	0	3	1 ^b
>48 heures	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Un cycle de traitement par aPCC est défini comme l'ensemble des doses d'aPCC reçues par un patient, quelle qu'en soit la raison, se terminant dès que l'interruption de traitement dépasse 36 heures. Sont inclus tous les cycles de traitement par aPCC, à l'exception de ceux reçus dans les 7 premiers jours de traitement par Hemlibra et de ceux administrés dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement par Hemlibra.

^a Microangiopathie thrombotique

^b Événement thrombotique

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées très fréquemment (19,4 %) au cours de l'ensemble des études cliniques de phase III (« données poolées »). Toutes les réactions au site d'injection observées au cours des études cliniques sur Hemlibra ont été considérées comme non graves et d'intensité légère à modérée et 94,9 % ont été résolues sans traitement. Les symptômes les plus fréquemment rapportés comme associés à ces réactions ont été : érythème au site d'injection (10,6 %), douleur au site d'injection (4,1 %), prurit au site d'injection (2,9 %) et gonflement au site d'injection (2,7 %).

Immunogénicité

Dans l'ensemble des études cliniques de phase III réalisées avec Hemlibra (« données poolées »), le développement d'anticorps anti-emicizumab neutralisants associés à une diminution de la concentration d'emicizumab était peu fréquent (voir rubrique 5.1). Un patient, qui a développé des anticorps anti-emicizumab neutralisants avec une diminution de la concentration d'emicizumab, a présenté une perte d'efficacité (qui s'est manifestée par des saignements intercurrents) après cinq semaines de traitement et a ensuite arrêté le traitement par Hemlibra (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

La population pédiatrique étudiée comprend un total de 137 patients, parmi lesquels 5 (3,6 %) nourrissons et jeunes enfants (1 mois à < 2 ans), 71 (51,8 %) enfants (\geq 2 ans à < 12 ans) et 61 (44,5 %) adolescents (\geq 12 ans à < 18 ans). Le profil de sécurité d'Hemlibra a été globalement similaire chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les cas de surdosage avec Hemlibra sont limités.

Symptômes

Un surdosage accidentel peut entraîner une hypercoagulabilité.

Prise en charge

Les patients ayant eu un surdosage accidentel doivent contacter immédiatement leur médecin et faire l'objet d'une surveillance étroite.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-hémorragiques, autres hémostatiques systémiques, Code ATC : B02BX06

Mécanisme d'action

Emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée ayant une structure bispécifique.

L'emicizumab se lie au facteur IX activé et au facteur X pour restaurer la fonction du FVIIIa manquant, nécessaire pour une hémostasie efficace.

L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le FVIII, par conséquent il n'induit pas ni ne favorise le développement d'inhibiteurs dirigés contre le FVIII.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement prophylactique par Hemlibra raccourcit le temps de céphaline activée et augmente l'activité rapportée du FVIII (déterminée par un test chromogénique utilisant des facteurs de coagulation d'origine humaine). Ces deux marqueurs pharmacodynamiques ne reflètent pas l'effet hémostatique réel d'emicizumab *in vivo* (le TCA est très raccourci et l'activité rapportée du FVIII peut être surestimée), mais fournissent une indication relative de l'effet pro-coagulant d'emicizumab.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra chez les patients atteints d'hémophilie A a été évaluée dans cinq études cliniques (trois études chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteur anti-FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 et HAVEN 4], une étude chez les enfants atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-FVIII [HAVEN 2] et une étude chez des patients appartenant à tous les groupes d'âge atteints d'hémophilie A mineure ou modérée sans inhibiteur anti-FVIII [HAVEN 6]).

Études cliniques chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteur anti-FVIII

Patients (âgés de ≥ 12 ans et > 40 kg) atteints d'hémophilie A sans inhibiteur anti-FVIII (étude BH30071 - HAVEN 3)

L'étude HAVEN 3 était une étude clinique de phase III en ouvert, multicentrique et randomisée, menée chez 152 adultes et adolescents de sexe masculin (âgés de ≥ 12 ans et > 40 kg) atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII et ayant déjà reçu un traitement épisodique (« à la demande ») ou prophylactique par FVIII. Les patients ont reçu une injection d'Hemlibra en sous-cutanée, 3 mg/kg une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, puis 1,5 mg/kg une fois par semaine (bras A et D) ou 3 mg/kg toutes les deux semaines (bras B), ou aucune prophylaxie (bras C). Les patients du bras C pouvaient passer à Hemlibra (3 mg/kg toutes les deux semaines) après une période d'au moins 24 semaines sans prophylaxie. Pour les bras A et B, une augmentation de la dose jusqu'à 3 mg/kg par semaine a été autorisée après 24 semaines chez les patients qui présentaient au moins deux saignements prédéfinis (c'est-à-dire des saignements spontanés et cliniquement significatifs survenus à l'état d'équilibre). Les patients du bras D pouvaient augmenter leur dose après le second saignement prédéfini. Lors de l'analyse principale, cinq patients ont reçu une augmentation de leur dose d'entretien.

Quatre-vingt-neuf patients ayant déjà reçu du FVIII épisodique ("à la demande") ont été randomisés selon un ratio de 2:2:1 pour recevoir Hemlibra une fois par semaine (bras A ; N = 36), une fois toutes les deux semaines (bras B ; N = 35) ou sans prophylaxie (bras C ; N = 18), avec une stratification selon le taux de saignement antérieur sur les dernières 24 semaines (< 9 ou ≥ 9). Soixante-trois patients ayant déjà reçu du FVIII en prophylaxie ont été recrutés dans le bras D pour recevoir Hemlibra (1,5 mg/kg une fois par semaine).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer chez des patients ayant déjà reçu du FVIII de façon épisodique, l'efficacité d'une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra (bras A) ou toutes les deux semaines (bras B) comparativement à l'absence de prophylaxie (bras C) en fonction du nombre de saignements nécessitant un traitement par des facteurs de coagulation (voir tableau 4). Les autres objectifs de l'étude comprenaient l'évaluation de la comparaison randomisée des bras A ou B et du bras C pour déterminer l'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra dans la réduction du nombre de

saignements de tous types (traités et non traités), de saignements spontanés, de saignements articulaires et de saignements au niveau des articulations cibles (voir tableau 4), ainsi que l'évaluation des préférences des patients en matière de traitement au moyen d'un questionnaire de préférences.

L'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra a également été comparée à celle du traitement prophylactique antérieur par FVIII (bras D) chez des patients qui avaient participé à une étude non-interventionnelle (ENI) avant le recrutement (voir tableau 5). Seuls les patients de l'ENI ont été inclus dans cette comparaison, car les données sur les saignements et le traitement ont été recueillies avec le même degré de granularité que dans l'étude HAVEN 3.

L'ENI est une étude observationnelle dont l'objectif principal est de recueillir des données cliniques détaillées sur les épisodes hémorragiques et l'utilisation de médicaments contre l'hémophilie chez les patients atteints d'hémophilie A en dehors du cadre d'une étude interventionnelle.

Patients (âgés de ≥ 12 ans) atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII (Étude BH29884 - HAVEN 1)

L'étude HAVEN 1 était une étude en ouvert, multicentrique, randomisée, menée chez 109 patients de sexe masculin adolescents et adultes (âgés de ≥ 12 ans) atteints d'hémophilie A, ayant développé un inhibiteur anti-FVIII, et ayant précédemment reçu un traitement épisodique ou prophylactique par des agents by-passants (aPCC et rFVIIa). Dans cette étude, les patients ont reçu une prophylaxie par Hemlibra une fois par semaine (Bras A, C et D) – 3 mg/kg une fois par semaine pendant quatre semaines, suivie par 1,5 mg/kg une fois par semaine – ou aucune prophylaxie (Bras B). Les patients randomisés dans le bras B pouvaient passer à une prophylaxie par Hemlibra après une période d'au moins 24 semaines sans prophylaxie. Une augmentation de la posologie jusqu'à 3 mg/kg une fois par semaine était autorisée après 24 semaines de prophylaxie par Hemlibra pour les patients qui présentaient au moins deux saignements prédéfinis (c'est-à-dire des saignements spontanés et vérifiés cliniquement significatifs survenant à l'état d'équilibre). Au moment de l'analyse primaire, deux patients ont bénéficié d'une augmentation posologique de leur dose d'entretien jusqu'à 3 mg/kg une fois par semaine.

Cinquante-trois patients précédemment traités de façon épisodique (« à la demande ») par des agents by-passants ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir une prophylaxie par Hemlibra (Bras A) ou aucune prophylaxie (Bras B), avec une stratification selon le taux de saignements (< 9 ou ≥ 9) au cours des 24 semaines précédentes.

Quarante-neuf patients ayant précédemment reçu un traitement prophylactique par des agents by-passants ont été inclus dans le Bras C afin de recevoir une prophylaxie par Hemlibra. Sept patients précédemment traités de façon épisodique (« à la demande ») par des agents by-passants, ayant participé à l'ENI avant l'inclusion, mais n'ayant pas été en mesure de participer à l'étude HAVEN 1 avant la clôture des Bras A et B, ont été inclus dans le Bras D afin de recevoir une prophylaxie par Hemlibra.

L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer, chez les patients précédemment traités de façon épisodique (« à la demande ») par des agents by-passants, l'effet d'une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra, par rapport à une absence de prophylaxie (Bras A vs Bras B) sur le nombre de saignements nécessitant un traitement par des facteurs de coagulation sur une période de temps donné (au minimum 24 semaines ou jusqu'à la date d'interruption) (voir tableau 6). Les objectifs secondaires de la comparaison randomisée des Bras A et B ont été l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra sur la réduction du nombre de saignements de tous types (traités et non traités), de saignements spontanés, de saignements articulaires et de saignements au niveau des articulations cibles (voir tableau 6), ainsi que l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QdV) et de l'état de santé des patients (voir tableaux 10 et 11). Le temps moyen d'exposition (+ écart type) pour tous les patients étudiés était de 21,38 semaines (12,01). Pour chaque bras de traitement, les temps d'exposition moyens (+ET) étaient de 28,86 semaines (8,37) pour le bras A, 8,79 semaines (3,62) pour le bras B, 21,56 semaines (11,85) pour le bras C et 7,08 semaines (3,89) pour le bras D. Un patient du bras A est sorti de l'étude avant l'initiation d'Hemlibra.

L'étude a également évalué l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra par rapport à un traitement antérieur épisodique (« à la demande ») ou prophylactique par des agents by-passants (comparaisons séparées) chez des patients ayant participé à l'étude non interventionnelle avant l'inclusion (respectivement Bras A et C) (voir tableau 7).

Patients (âgés de ≥ 12 ans) atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteur anti-FVIII (étude BO39182 - HAVEN 4)

Hemlibra a fait l'objet d'une étude clinique de phase III multicentrique, à un seul bras, menée chez 41 adultes et adolescents de sexe masculin (âgés de ≥ 12 ans et > 40 kg) atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-FVIII ou d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII et ayant déjà reçu un traitement épisodique (" à la demande ") ou prophylactique par agent by-passants ou FVIII. Les patients ont reçu une prophylaxie par Hemlibra - 3 mg/kg une fois par semaine pendant quatre semaines, suivie par 6 mg/kg toutes les quatre semaines.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra administrée toutes les quatre semaines sur le maintien du contrôle des saignements, mesuré par les saignements traités. D'autres objectifs évaluaient l'efficacité clinique d'une prophylaxie par Hemlibra sur des saignements de tous types (traités et non traités), de saignements spontanés traités, de saignements articulaires traités et de saignements articulaires cibles traités (voir tableau 8). La préférence de traitement des patients a également été évaluée à l'aide d'un questionnaire dédié.

Patients (tous âges) atteints d'hémophilie A mineure ou modérée sans inhibiteur anti-FVIII (étude BO41423 - HAVEN 6)

L'étude HAVEN 6 était une étude clinique de phase III en ouvert, multicentrique, mono-bras, menée chez 71 patients traités par emicizumab (tous âges) atteints d'hémophilie A mineure ($n = 20$ [28,2 %]) ou modérée ($n = 51$ [71,8 %]) sans inhibiteur anti-FVIII pour laquelle une prophylaxie était indiquée, selon l'évaluation de l'investigateur. La majorité des patients étaient de sexe masculin (69 patients [97,2 %]) et 2 étaient de sexe féminin (2,8 %). À l'inclusion dans l'étude, 34 patients (47,9 %) recevaient un traitement épisodique (« à la demande ») et 37 patients (52,1 %) un traitement prophylactique par FVIII. Les patients ont reçu une injection d'Hemlibra en sous-cutané, 3 mg/kg une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, puis le schéma posologique d'entretien selon leur préférence parmi les schémas suivants, à partir de la semaine 5 : 1,5 mg/kg une fois par semaine ($n = 24$ [33,8 %]), 3 mg/kg toutes les deux semaines ($n = 39$ [54,9 %]) ou 6 mg/kg toutes les quatre semaines ($n = 8$ [11,3 %]). Une augmentation de la dose jusqu'à 3 mg/kg par semaine a été autorisée après 24 semaines chez les patients qui présentaient au moins deux saignements prédéfinis (c'est-à-dire des saignements spontanés et cliniquement significatifs survenus à l'état d'équilibre). Lors de l'analyse intermédiaire, aucun patient n'a reçu une augmentation de sa dose d'entretien.

L'objectif principal d'efficacité de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra en fonction du nombre de saignements nécessitant un traitement par facteurs de coagulation au cours du temps (c'est-à-dire le taux de saignements traités, voir tableau 9). Les autres objectifs étaient d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra en fonction du nombre de saignements de tous types (traités et non traités), de saignements spontanés, de saignements articulaires et de saignements au niveau des articulations cibles au cours du temps, ainsi que d'évaluer la qualité de vie liée à la santé (QdV) rapportée par les patients au moyen du questionnaire *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia* (CATCH) au cours du temps.

Résultats d'efficacité

Etude HAVEN 3

Les résultats d'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra comparés à l'absence de prophylaxie sur le taux de saignements traités, de saignements de tous types (traités et non traités), de saignements spontanés traités, de saignements articulaires traités et de saignements au niveau des articulations cibles traités sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Étude HAVEN 3 : Taux de saignement annualisé pour le bras Hemlibra en prophylaxie versus le bras sans prophylaxie chez les patients ≥ 12 ans sans inhibiteur anti-FVIII

Critères d'évaluation	Bras C: Sans prophylaxie (N = 18)	Bras A: Hemlibra 1,5 mg/kg hebdomadaire (N = 36)	Bras B: Hemlibra 3 mg/kg toutes les 2 semaines (N = 35)
Saignements traités			
ABR (IC à 95 %)	38,2 (22,9 ; 63,8)	1,5 (0,9 ; 2,5)	1,3 (0,8 ; 2,3)
% de réduction (RR), valeur de p	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	0,0 (0,0 ; 18,5)	55,6 (38,1 ; 72,1)	60,0 (42,1 ; 76,1)
ABR médian (EQ)	40,4 (25,3 ; 56,7)	0 (0 ; 2,5)	0 (0 ; 1,9)
Tous types de saignements			
ABR (IC à 95 %)	47,6 (28,5 ; 79,6)	2,5 (1,6 ; 3,9)	2,6 (1,6 ; 4,3)
% de réduction (RR), valeur de p	NA	95 % (0,05), < 0,0001	94 % (0,06), < 0,0001
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	0 (0,0 ; 18,5)	50 (32,9 ; 67,1)	40 (23,9 ; 57,9)
Saignements spontanés traités			
ABR (IC à 95 %)	15,6 (7,6 ; 31,9)	1,0 (0,5 ; 1,9)	0,3 (0,1 ; 0,8)
% de réduction (RR), valeur de p	NA	94 % (0,06), < 0,0001	98 % (0,02), < 0,0001
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	22,2 (6,4 ; 47,6)	66,7 (49,0 ; 81,4)	88,6 (73,3 ; 96,8)
Saignements articulaires traités			
ABR (IC à 95 %)	26,5 (14,67 ; 47,79)	1,1 (0,59 ; 1,89)	0,9 (0,44 ; 1,67)
% de réduction (RR), valeur de p	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	0 (0 ; 18,5)	58,3 (40,8 ; 74,5)	74,3 (56,7 ; 87,5)

Critères d'évaluation	Bras C: Sans prophylaxie (N = 18)	Bras A: Hemlibra 1,5 mg/kg hebdomadaire (N = 36)	Bras B: Hemlibra 3 mg/kg toutes les 2 semaines (N = 35)
Saignements au niveau des articulations cibles traités			
ABR (IC à 95 %)	13,0 (5,2 ; 32,3)	0,6 (0,3 ; 1,4)	0,7 (0,3 ; 1,6)
% de réduction (RR), valeur de p	NA	95 % (0,05), <0,0001	95 % (0,05), <0,0001
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	27,8 (9,7 ; 53,5)	69,4 (51,9 ; 83,7)	77,1 (59,9 ; 89,6)
<p>Le rapport des taux et l'intervalle de confiance (IC) provenant d'un modèle de régression binomiale négative (RBN) et la valeur de p sont calculés à l'aide d'un test de Wald stratifié, comparant le taux de saignement annualisé (ABR) entre les bras spécifiés.</p> <p>Bras C : patients n'ayant pas reçu de prophylaxie.</p> <p>Les définitions des saignements sont basées sur les critères de l'ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>).</p> <p>Saignements traités : saignements traités par FVIII.</p> <p>Tous types de saignements : saignements traités et non traités par FVIII.</p> <p>Pour les patients dont la posologie a été augmentée, seules les données précédant cette augmentation ont été incluses.</p> <p>Patients exposés à l'emicizumab en commençant par la dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines.</p> <p>ABR : Taux de saignements annualisé ; IC : intervalle de confiance ; RR : rapport des taux ; EQ : écart interquartile, 25^e percentile au 75^e percentile.</p> <p>NA : Non Applicable</p>			

Dans l'analyse intra-patient de l'étude clinique HAVEN 3, la prophylaxie par Hemlibra a permis une réduction statistiquement significative du taux de saignements traités (68 %, $p < 0,0001$), par rapport à une prophylaxie antérieure par FVIII recueillie dans l'ENI avant le recrutement (voir tableau 5).

Tableau 5 Etude HAVEN 3 : Comparaison intra-patient du taux de saignement annualisé (saignements traités) avec une prophylaxie par Hemlibra versus une prophylaxie antérieure par FVIII

Critères d'évaluation	Bras D ENI : Prophylaxie antérieure par FVIII (N = 48)	Bras D : Hemlibra 1,5 mg/kg 1 fois par semaine (N = 48)
Période d'efficacité médiane (semaines)	30,1	33,7
Saignements traités		
ABR (IC à 95 %)	4,8 (3,2 ; 7,1)	1,5 (1 ; 2,3)
% de réduction (RR), valeur de p	68 % (0,32), <0,0001	
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	39,6 (25,8 ; 54,7)	54,2 (39,2 ; 68,6)
ABR médian (EQ)	1,8 (0 ; 7,6)	0 (0 ; 2,1)
<p>Le rapport des taux et l'intervalle de confiance (IC) provenant d'un modèle de régression binomiale négative (RBN) et la valeur de p sont calculés à l'aide d'un test de Wald stratifié, comparant le taux de saignement annualisé (ABR) entre les bras spécifiés.</p> <p>Données de comparaison intra-patient provenant de l'étude non-interventionnelle (ENI). Seuls les patients ayant participé à l'ENI et à l'étude HAVEN 3 ont été inclus.</p> <p>Pour les patients dont la posologie a été augmentée, seules les données précédant cette augmentation ont été incluses.</p> <p>Saignements traités : saignements traités par FVIII. Les définitions des saignements sont basées sur les critères de l'ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>). ABR : Taux de saignement annualisé ; IC : intervalle de confiance ; RR : rapport des taux ; EQ : écart interquartile, 25^e percentile au 75^e percentile.</p> <p>Bien qu'une meilleure adhérence au traitement prophylactique par emicizumab ait été observée par rapport à la prophylaxie antérieure par FVIII, aucune différence sur les taux de saignements annualisés n'a pu être identifiée pour les patients ayant été observants à $\geq 80\%$ ou $<80\%$ de leur dose prophylactique de FVIII selon les libellés d'AMM (les données doivent être interprétées avec prudence compte tenu des petites tailles d'échantillons).</p> <p>En raison de la courte demi-vie du FVIII, aucun effet résiduel n'est attendu après son interruption.</p> <p>Seules les cinq premières doses d'emicizumab ont dû être administrées sous surveillance pour garantir la sécurité et la maîtrise de la technique d'injection. Comme pour la prophylaxie par FVIII, l'auto-administration à domicile était autorisée pour toutes les doses suivantes d'emicizumab.</p> <p>Tous les patients ont été traités par des experts en hémophilie, qui ont confirmé qu'une prophylaxie adéquate par FVIII avait été administrée aux patients inclus dans la comparaison intra-patient, ce qui justifiait une prise en charge par prophylaxie habituelle équivalente entre les centres et les patients.</p>		

Etude HAVEN 1

Les résultats d'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra comparés à l'absence de prophylaxie sur le taux de saignements traités, de saignements de tous types (traités et non traités), de saignements spontanés traités, de saignements articulaires traités et de saignements au niveau des articulations cibles traités sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Etude HAVEN 1 : Taux de saignement annualisé avec le bras Hemlibra en prophylaxie versus le bras sans prophylaxie chez les patients ≥ 12 ans avec inhibiteurs anti-FVIII

Critères d'évaluation	Bras B : pas de prophylaxie	Bras A : 1,5 mg/kg d'Hemlibra par semaine
	N = 18	N = 35
Saignements traités		
ABR (IC à 95 %)	23,3 (12,33 ; 43,89)	2,9 (1,69 ; 5,02)
% de réduction (RR), valeur de p	87 % (0,13), < 0,0001	
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	5,6 (0,1 ; 27,3)	62,9 (44,9 ; 78,5)
ABR médian (EQ)	18,8 (12,97 ; 35,08)	0 (0 ; 3,73)
Tous types de saignements		
ABR (IC à 95 %)	28,3 (16,79 ; 47,76)	5,5 (3,58 ; 8,60)
% de réduction (RR), valeur de p	80 % (0,20), < 0,0001	
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	5,6 (0,1 ; 27,3)	37,1 (21,5 ; 55,1)
Saignements spontanés traités		
ABR (IC à 95 %)	16,8 (9,94 ; 28,30)	1,3 (0,73 ; 2,19)
% de réduction (RR), valeur de p	92 % (0,08), < 0,0001	
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	11,1 (1,4 ; 34,7)	68,6 (50,7 ; 83,1)
Saignements articulaires traités		
ABR (IC à 95 %)	6,7 (1,99 ; 22,42)	0,8 (0,26 ; 2,20)
% de réduction (RR), valeur de p	89 % (0,11) ; 0,0050	
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	50,0 (26,0 ; 74,0)	85,7 (69,7 ; 95,2)
Saignements au niveau des articulations cibles traités		
ABR (IC à 95 %)	3,0 (0,96 ; 9,13)	0,1 (0,03 ; 0,58)
% de réduction (RR), valeur de p	95 % (0,05) ; 0,0002	
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	50,0 (26,0 ; 74,0)	94,3 (80,8 ; 99,3)
<p>Le rapport des taux et l'intervalle de confiance (IC) provenant d'un modèle de régression binomiale négative (RBN) et la valeur de p sont calculés à l'aide d'un test de Wald stratifié, comparant le taux de saignement annualisé (ABR) entre les bras spécifiés.</p> <p>Bras B : patients n'ayant pas reçu de prophylaxie.</p> <p>Les définitions des saignements sont basées sur les critères de l'ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>).</p> <p>Saignements traités = saignements traités par des agents by-passants.</p> <p>Tous types de saignements = saignements traités et non traités par des agents by-passants.</p> <p>Pour les patients dont la posologie a été augmentée, seules les données précédant cette augmentation ont été incluses.</p> <p>Patients exposés à l'emicizumab en commençant par la dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines.</p> <p>ABR = Taux de saignements annualisé ; IC = intervalle de confiance ; RR = rapport des taux ; EQ = écart interquartile, 25^e percentile au 75^e percentile.</p>		

Au cours de l'analyse intra-patient HAVEN 1, la prophylaxie par Hemlibra a entraîné une réduction statistiquement ($p = 0,0003$) et cliniquement significative (79 %) du taux de saignements pour les saignements traités, par rapport aux résultats observés avec la précédente prophylaxie par des agents by-passants au cours de l'étude non interventionnelle précédant l'inclusion (voir Tableau 7).

Tableau 7 Etude HAVEN 1 : Comparaison intra-patient du taux de saignement annualisé (saignements traités) avec une prophylaxie par Hemlibra versus une prophylaxie antérieure par agent by-passant (ENI)

Critère d'évaluation	Bras C _{ENI} : prophylaxie antérieure par agent by-passant	Bras C : Hemlibra 1,5 mg/kg par semaine
	N = 24	N = 24
Saignements traités		
ABR (IC à 95 %)	15,7 (11,08 ; 22,29)	3,3 (1,33 ; 8,08)
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	12,5 (2,7 ; 32,4)	70,8 (48,9 ; 87,4)
ABR median (EQ)	12,0 (5,73 ; 24,22)	0,0 (0,00 ; 2,23)
% de réduction (RR), valeur de p	79 % (0,21) ; 0,0003	
<p>Le rapport des taux et l'intervalle de confiance (IC) provenant d'un modèle de régression binomiale négative (RBN) et la valeur de p sont calculés à l'aide d'un test de Wald stratifié, comparant le taux de saignement annualisé (ABR) entre les bras spécifiés.</p> <p>Données de comparaison intra-patient provenant de l'étude non-interventionnelle (ENI).</p> <p>Seuls les patients ayant participé à l'ENI et à l'étude HAVEN 1 ont été inclus.</p> <p>Pour les patients dont la posologie a été augmentée, seules les données précédant cette augmentation ont été incluses.</p> <p>Saignements traités : saignements traités par des agents by-passants.</p> <p>Les définitions des saignements sont basées sur les critères de l'ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>).</p> <p>ABR= Taux de saignement annualisé ; IC= intervalle de confiance ; RR= rapport des taux ; EQ = écart interquartile, 25^e percentile au 75^e percentile.</p> <p>Bien qu'une meilleure adhérence au traitement prophylactique par emicizumab ait été observée par rapport à la prophylaxie antérieure par agents by-passants, aucune différence sur les taux de saignements annualisés n'a pu être identifiée pour les patients ayant été observants à $\geq 80\%$ ou $<80\%$ de leur dose prophylactique d'agents by-passants selon les libellés d'AMM (les données doivent être interprétées avec prudence compte tenu des petites tailles d'échantillons).</p> <p>En raison de la courte demi-vie des agents by-passants, aucun effet résiduel n'est attendu après leur interruption.</p> <p>Seules les cinq premières doses d'emicizumab ont dû être administrées sous surveillance pour garantir la sécurité et la maîtrise de la technique d'injection. Comme pour la prophylaxie par agents by-passants, l'auto-administration à domicile était autorisée pour toutes les doses suivantes d'emicizumab.</p>		

Etude HAVEN 4

Les résultats de l'analyse primaire d'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra toutes les quatre semaines sur le taux de saignements traités, de saignements de tous types (traités et non traités), de saignements spontanés traités, de saignements articulaires traités et de saignements au niveau des articulations cibles traités sont présentés dans le tableau 8. L'efficacité a été évaluée chez quarante-et-un patients âgés de ≥ 12 ans avec un temps d'observation médian de 25,6 semaines (intervalle : 24,1 - 29,4).

Table 8 Etude HAVEN 4 : Taux de saignement annualisé sous Hemlibra en prophylaxie chez les patients âgés de ≥ 12 ans avec ou sans inhibiteur anti-FVIII

	Hemlibra 6mg/kg toutes les 4 semaines		
Critères d'évaluation	^aABR (IC à 95 %)	^bABR median (EQ)	% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)
N	41	41	41
Saignements traités	2,4 (1,4 ; 4,3)	0,0 (0,0 ; 2,1)	56,1 (39,7 ; 71,5)
Tous types de saignements	4,5 (3,1 ; 6,6)	2,1 (0,0 ; 5,9)	29,3 (16,1 ; 45,5)
Saignements spontanés traités	0,6 (0,3 ; 1,5)	0,0 (0,0 ; 0,0)	82,9 (67,9 ; 92,8)
Saignements articulaires traités	1,7 (0,8 ; 3,7)	0,0 (0,0 ; 1,9)	70,7 (54,5 ; 83,9)
Saignements au niveau des articulations cibles traités	1,0 (0,3 ; 3,3)	0,0 (0,0 ; 0,0)	85,4 (70,8 ; 94,4)
^a Calculé avec un modèle de régression binomiale négative (RBN) ^b ABR calculé Les définitions des saignements sont basées sur les critères de l'ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>). Saignements traités : saignements traités par FVIII ou rFVIIa Tous types de saignements : saignements traités et non traités par le FVIII ou le rFVIIa. Les patients exposés à emicizumab ont commencé par la dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines. ABR : taux de saignement annualisé, IC : intervalle de confiance ; EQ : intervalle interquartile, 25e percentile au 75e percentile.			

Etude HAVEN 6 (analyse intermédiaire)

L'efficacité a été évaluée chez cinquante et un patients atteints d'hémophilie A modérée âgés de 2 à 56 ans avec un temps d'observation médian de 30,4 semaines (intervalle : 17,4 – 61,7).

Les résultats de l'analyse intermédiaire d'efficacité d'une prophylaxie par Hemlibra chez les patients ayant une hémophilie A modérée (voir rubrique 4.1) sur le taux de saignements traités, de saignements de tous types (traités et non traités), de saignements spontanés traités, de saignements articulaires traités et de saignements au niveau des articulations cibles traités sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 HAVEN 6 : Taux de saignement annualisé sous Hemlibra en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A modérée sans inhibiteur anti-FVIII

	Hemlibra 1,5 mg/kg une fois par semaine, 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines		
Critères d'évaluation	^aABR (IC à 95 %)	^bABR médian (EQ)	% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)
N	51	51	51
Saignements traités	0,9 [0,43 ; 1,89]	0,0 [0,00 ; 0,00]	78,4 [64,7 ; 88,7]
Saignements de tous types	2,6 [1,81 ; 3,81]	1,7 [0,00 ; 3,90]	43,1 [29,3 ; 57,8]
Saignements spontanés traités	0,1 [0,03 ; 0,30]	0,0 [0,00 ; 0,00]	94,1 [83,8 ; 98,8]
Saignements articulaires traités	0,3 [0,10 ; 0,84]	0,0 [0,00 ; 0,00]	90,2 [78,6 ; 96,7]
Saignements au niveau des articulations cibles traités	0,1 [0,02 ; 0,26]	0,0 [0,00 ; 0,00]	96,1 [86,5 ; 99,5]

^a Calculé avec un modèle de régression binomiale négative (RBN)
^b ABR calculé
Les définitions des saignements sont basées sur les critères de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*).
Saignements traités : saignements traités par FVIII.
Saignements de tous types : saignements traités et non traités par FVIII.
Les patients exposés à emicizumab ont commencé par la dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines.
ABR : taux de saignement annualisé ; IC : intervalle de confiance ; EQ : écart interquartile ; 25^e percentile au 75^e percentile
^c 1,5 mg/kg une fois par semaine (n = 16) ; 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 30) ; 6 mg/kg toutes les 4 semaines (n = 5).

Mesures des résultats liés à l'état de santé

Les études cliniques HAVEN ont évalué la qualité de vie liée à la santé (QdV) et l'état de santé à l'aide de mesures d'évaluation des résultats cliniques. HAVEN 1 et 2 ont utilisé le questionnaire sur la qualité de vie spécifique à l'hémophilie (Haem-A-QoL) respectivement pour les adultes (≥ 18 ans) et pour les adolescents (Haem-A-QoL-SF, de 8 à < 18 ans), pour lequel le score de santé physique (c'est-à-dire gonflements douloureux, présence de douleurs articulaires, douleur au mouvement, difficulté à marcher loin et besoin de plus de temps pour se préparer) et le score total (résumé de tous les scores) étaient des paramètres d'intérêt définis dans le protocole. HAVEN 2 a également utilisé le questionnaire *Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden* rempli par les aidants pour obtenir une évaluation de la QdV chez les enfants âgés de moins de 12 ans. HAVEN 6 a évalué la QdV chez les adultes et les enfants, ainsi que chez les aidants des enfants, à l'aide du questionnaire *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia* (CATCH). Les sections relatives à la perception des risques et de l'impact de l'hémophilie sur les activités quotidiennes, les activités sociales, les activités de loisirs et les activités professionnelles/scolaires, ainsi que de la préoccupation et du poids du traitement ont été examinées. Pour mesurer l'évolution de l'état de santé, l'Index Utility score (IUS) et l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) du questionnaire EuroQoL à cinq dimensions et cinq niveaux (EQ-5D-5L) ont été examinés.

Etude HAVEN 1 résultats liés à l'état de santé

Dans cette étude, à l'inclusion, les scores totaux (moyenne = 41,14 et 44,58, respectivement) et les scores d'échelle de santé physique (moyenne = 52,41 et 57,19, respectivement) étaient similaires pour les bras prophylaxie d'Hemlibra et sans prophylaxie. Le tableau 10 présente un résumé de la comparaison entre le bras prophylaxie d'Hemlibra (bras A) et le bras sans prophylaxie (bras B) sur l'échelle du score total Haem-A-QoL et sur l'échelle de santé physique après 24 semaines de traitement (résultats ajustés en tenant compte de la valeur à l'inclusion). La prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra a montré une amélioration statistiquement et cliniquement significative par rapport au

bras sans prophylaxie pour les critères d'évaluation pré-spécifiés suivants : score de l'Échelle de santé physique (*Physical Health Scale*) du questionnaire Haem-A-QoL lors de l'évaluation à la semaine 25.

Tableau 10 Etude HAVEN 1 : Modification des scores de santé physique et total du Haem-A-QoL en prophylaxie par Hemlibra versus pas de prophylaxie chez les patients âgés de ≥ 18 ans avec inhibiteurs anti-FVIII

Haem-A-QoL à la semaine 25	Bras B : pas de prophylaxie (N = 14)	Bras A : Hemlibra 1,5 mg/kg 1 fois par semaine (N = 25)
Score de santé physique (intervalle de 0 à 100)		
Moyenne ajustée	54,17	32,61
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	21,55 (7,89 ; 35,22)	
Valeur p	0,0029	
Score total (intervalle de 0 à 100)		
Moyenne ajustée	43,21	29,2
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	14,01 (5,56 ; 22,45)	
Bras B : il n'inclut que des patients n'ayant pas reçu de prophylaxie. Pour les patients dont la posologie a été augmentée, seules les données précédant cette augmentation ont été incluses. Les patients exposés à l'emicizumab ont commencé par la dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines. Les échelles de Haem-A-QoL vont de 0 à 100. Les scores inférieurs reflètent une meilleure QdV. Différence cliniquement significative : Score total : 7 points ; Santé physique : 10 points. Les analyses sont basées sur des données provenant d'individus ayant fourni des réponses à l'évaluation initiale et à la semaine 25.		

Etude HAVEN 1 Résultats liés à l'état de santé

Le tableau 11 présente un résumé de la comparaison entre le bras prophylaxie Hemlibra (bras A) et le bras sans prophylaxie (bras B) sur l'index d'utilité du questionnaire EQ-5D-5L et sur l'échelle visuelle analogique [EVA] après 24 semaines de traitement (résultats ajustés en tenant compte de la valeur à l'inclusion).

Tableau 11 Etude HAVEN 1 : Scores EQ-5D-5L chez les patients âgés de ≥ 12 ans à la semaine 25

Scores EQ-5D-5L après 24 semaines	Bras B : pas de prophylaxie (N = 16)	Bras A : Hemlibra 1,5 mg/kg par semaine (N = 29)
Échelle visuelle analogique		
Moyenne ajustée	74,36	84,08
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	-9,72 (-17,62 ; -1,82)	
Index d'utilité		
Moyenne ajustée	0,65	0,81
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	-0,16 (-0,25 ; -0,07)	
Bras B : il n'inclut que des patients n'ayant pas reçu de prophylaxie. Pour les patients dont la posologie a été augmentée, seules les données précédant cette augmentation ont été incluses. Les patients exposés à l'emicizumab ont commencé par la dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines. Des scores plus élevés indiquent une meilleure qualité de vie. Différence cliniquement significative : EVA : 7 points ; index d'utilité : 0,07 point. Les analyses sont basées sur des données provenant d'individus ayant fourni des réponses à l'évaluation initiale et à la semaine 25.		

Etude HAVEN 6 Résultats liés à l'état de santé

Dans l'étude HAVEN 6, la Qualité de Vie liée à la santé (QdV) chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A modérée a été évaluée à la semaine 25 sur la base du questionnaire CATCH. Le questionnaire CATCH (version 1.0) est un instrument validé qui évalue l'effet de l'hémophilie et de son traitement. Il existe plusieurs versions du questionnaire, pour les adultes, pour les enfants et pour les aidants des enfants. La qualité de vie liée à la santé chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra est restée globalement stable, avec une amélioration systématique des items relatifs au poids du traitement dans le questionnaire CATCH parmi les différentes catégories de répondeurs.

Population pédiatrique

Enfants (âgés de < 12 ans, ou âgés de 12 à 17 ans et pesant moins de 40 kg) atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII (Étude BH29992 – HAVEN 2)

Une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra a été évaluée dans une étude clinique ouverte, multicentrique mono-bras, en pédiatrie, menée chez les patients âgés de < 12 ans, ou de 12 à 17 ans et pesant moins de 40 kg atteints d'hémophilie A, ayant développé un inhibiteur anti-FVIII. Les patients ont reçu une prophylaxie par Hemlibra à une dose de 3 mg/kg une fois par semaine pendant les 4 premières semaines, suivi de 1,5 mg/kg une fois par semaine.

L'étude a évalué les propriétés pharmacocinétiques (PK), la sécurité et l'efficacité, notamment l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra par rapport aux précédents traitements à visée curative ou prophylactique par un agent by-passant, chez les patients ayant participé à l'étude non-interventionnelle avant l'inclusion (comparaison intra-patient).

Résultats d'efficacité

Etude HAVEN 2 (analyse intermédiaire)

Au moment de l'analyse intermédiaire, l'efficacité a été évaluée chez 59 patients âgés de < 12 ans et recevant une prophylaxie par Hemlibra hebdomadaire depuis au moins 12 semaines, dont quatre patients âgés de moins de 2 ans, 17 patients âgés de 2 à < 6 ans et 38 patients âgés de 6 à < 12 ans. Le taux de saignement annualisé et le pourcentage de patients sans saignement ont été calculés (voir tableau 12). La durée d'observation médiane pour ces patients était de 29,6 semaines (intervalle : 18,4 à 63,0 semaines).

Tableau 12 Etude HAVEN 2 : Résumé des données de l'efficacité (analyse intermédiaire)

Critère d'efficacité	^aABR (IC à 95 %) ^bN = 59	^cABR médian (EQ) ^bN = 59	% Zéro saignement (IC à 95 %) ^bN = 59
Saignements traités	0,3 (0,1 ; 0,5)	0 (0 ; 0)	86,4 (75 ; 94)
Tous types de saignements	3,8 (2,2 ; 6,5)	0 (0 ; 3,4)	55,9 (42,4 ; 68,8)
Saignements spontanés traités	0 (0 ; 0,2)	0 (0 ; 0)	98,3 (90,9 ; 100)
Saignements articulaires traités	0,2 (0,1 ; 0,4)	0 (0 ; 0)	89,8 (79,2 ; 96,2)
Saignements au niveau des articulations cibles traités	0,1 (0 ; 0,7)	0 (0 ; 0)	96,6 (88,3 ; 99,6)

ABR : Taux de saignements annualisé ; IC : intervalle de confiance ; EQ : écart interquartile, 25^e percentile au 75^e percentile.
a Calculé avec un modèle de régression binomiale négative (RBN).
b Données d'efficacité des patients âgés de < 12 ans et ayant participé à l'étude HAVEN 2 pendant au moins 12 semaines (N= 59), car l'étude visait principalement à étudier l'effet du traitement en fonction de l'âge.
c ABR calculé
Les définitions des saignements sont basées sur les critères de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*).
Saignements traités : saignements traités par des agents by-passants.
Tous types de saignements : saignements traités et non traités par des agents by-passants.
Les patients exposés à l'emicizumab ont commencé avec la dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines.

Dans l'analyse intra-patient, la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra a entraîné une réduction cliniquement significative (98 %) des saignements traités chez 18 patients pédiatriques après au moins 12 semaines de prophylaxie par Hemlibra, par rapport à leur taux de saignements recueilli au cours de l'étude non-interventionnelle avant l'inclusion (tableau 13).

Tableau 13 Etude HAVEN 2 : Comparaison intra-patient du taux de saignement annualisé (saignements traités) avec une prophylaxie par Hemlibra versus un traitement préalable par agent by-passant

Critère d'évaluation	Traitement préalable par agent by-passant* (N = 18)	Prophylaxie par Hemlibra (N = 18)
Saignements traités		
ABR (IC à 95 %)	19,8 (15,3 ; 25,7)	0,4 (0,15 ; 0,88)
% réduction (RR)	98 % 0,02	
% patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	5,6 (0,1 ; 27,3)	77,8 (52,4 ; 93,6)
ABR moyen (EQ)	16,2 (11,49 ; 25,78)	0 (0 ; 0)
<p>* Traitement prophylactique antérieur pour 15 des 18 patients ; traitement épisodique antérieur (« à la demande ») pour 3 patients.</p> <p>Le rapport des taux et l'intervalle de confiance (IC) provenant d'un modèle de régression binomiale négative (RBN) et la valeur de p sont calculés à l'aide d'un test de Wald stratifié, comparant le taux de saignement annualisé (ABR) entre les bras spécifiés.</p> <p>Données de comparaison intra-patient provenant de l'ENI. Seuls les patients qui ont participé à l'ENI et à l'étude HAVEN 2 sont inclus. Les définitions des saignements sont basées sur les critères de l'ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>).</p> <p>Saignements traités : saignements traités par des agents by-passants. Les patients exposés à l'emicizumab ont commencé par la dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines.</p> <p>ABR : taux de saignement annualisé ; IC : intervalle de confiance ; RR= rapport des taux ; EI : intervalle interquartile, 25e percentile au 75e percentile.</p> <p>Bien qu'une meilleure adhérence au traitement prophylactique par emicizumab ait été observée par rapport à la prophylaxie antérieure par agents by-passants, aucune différence sur les taux de saignements annualisés n'a pu être identifiée pour les patients ayant été observants à $\geq 80\%$ ou $<80\%$ de leur dose prophylactique d'agents by-passants selon les libellés d'AMM (les données doivent être interprétées avec prudence compte tenu des petites tailles d'échantillons).</p> <p>En raison de la courte demi-vie des agents by-passants, aucun effet résiduel n'est attendu après leur interruption.</p> <p>Seules les cinq premières doses d'emicizumab ont dû être administrées sous surveillance pour garantir la sécurité et la maîtrise de la technique d'injection. Comme pour la prophylaxie par agents by-passants, l'auto-administration à domicile était autorisée pour toutes les doses suivantes d'emicizumab.</p>		

Résultats liés à l'état de santé en pédiatrie

Etude HAVEN 2 Résultats liés à l'état de santé

Dans l'étude HAVEN 2, la Qualité de Vie liée à la santé (QdV) chez les patients âgés de ≥ 8 à < 12 ans a été évaluée à la semaine 25 à l'aide du questionnaire Haemo-QoL-SF pour enfants (voir tableau 14). L'Haemo-QoL-SF est une mesure valide et fiable de la QdV.

La QdV des patients âgés de moins de 12 ans a également été évaluée à la semaine 25 à l'aide du questionnaire *Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden* rempli par les aidants (voir tableau 14). L'*InhibQoL* adaptée est une mesure valide et fiable de la QdV.

Tableau 14 Etude HAVEN 2 : Changement depuis l'état initial à la semaine 25 du score de santé physique chez les patients (< 12 ans) après une prophylaxie par Hemlibra tel que rapporté par les patients et les aidants

	Haemo-QoL-SF
Score de santé physique (intervalle de 0 à 100)^a	
Score moyen initial (IC à 95 %) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Changement moyen depuis l'état initial (IC à 95 %) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
InhibQoL adapté avec les aspects de la charge des aidants	
Score de santé physique (intervalle de 0 à 100)^a	
Score moyen initial (IC à 95 %) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Changement moyen depuis l'état initial (IC à 95 %) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)
^a Les scores inférieurs (changement négatifs de scores) reflètent un meilleur fonctionnement. Les analyses sont basées sur des données provenant d'individus ayant fourni des réponses à l'évaluation initiale et à la semaine 25.	

L'expérience sur l'utilisation d'agents by-passants ou FVIII au cours d'interventions chirurgicales et de gestes invasifs est limitée.

L'utilisation d'agents by-passants ou FVIII au cours d'interventions chirurgicales et de gestes invasifs a été effectuée à la discrétion de l'investigateur.

En cas de saignement intercurrent, les patients recevant l'emicizumab en prophylaxie doivent être traités par les traitements disponibles. Pour les recommandations sur les agents by-passants, voir rubrique 4.4.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par emicizumab. Au total, 739 patients ont été testés vis-à-vis de la formation d'anticorps anti-emicizumab dans le cadre de l'ensemble des études cliniques. Trente-six patients (4,9 %) ont présenté des anticorps anti-emicizumab. Chez 19 patients (2,6 %), les anticorps anti-emicizumab étaient neutralisants *in vitro*. Sur ces 19 patients, les anticorps anti-emicizumab neutralisants n'ont pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique ou l'efficacité d'Hemlibra chez 15 patients, tandis qu'une diminution des concentrations plasmatiques d'emicizumab a été observée chez quatre patients (0,5 %). Un patient (0,1 %) présentant des anticorps anti-emicizumab neutralisants et une diminution des concentrations plasmatiques d'emicizumab a présenté une perte d'efficacité après cinq semaines de traitement et a arrêté Hemlibra. Dans l'ensemble, le profil de sécurité d'Hemlibra était similaire entre les patients présentant des anticorps anti-emicizumab (y compris des anticorps neutralisants) et ceux n'en présentant pas (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population âgée

L'utilisation d'Hemlibra chez les patients âgés de 65 ans et plus atteints d'hémophilie A est soutenue par les études HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 et HAVEN 6. D'après des données limitées, il n'existe pas de preuve indiquant une différence d'efficacité ou de tolérance chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'emicizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse non compartimentale chez des sujets sains, et en utilisant une analyse pharmacocinétique de population sur une base de données composée de 389 patients atteints d'hémophilie A.

Absorption

Après une administration sous-cutanée chez des patients atteints d'hémophilie A, la demi-vie d'absorption a été de 1,6 jour.

Après les multiples injections sous-cutanées de 3 mg/kg une fois par semaine au cours des 4 premières semaines chez des patients atteints d'hémophilie A, les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes (\pm ET) d'emicizumab ont atteint $52,6 \pm 13,6$ μ g/mL lors de la semaine 5.

Les valeurs C_{min} et C_{max} moyennes prévues (\pm ET) et les rapports C_{max}/C_{min} à l'état d'équilibre pour les doses d'entretien recommandées de 1,5 mg/kg une fois par semaine, 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 6 mg/kg toutes les quatre semaines sont indiqués dans le tableau 15.

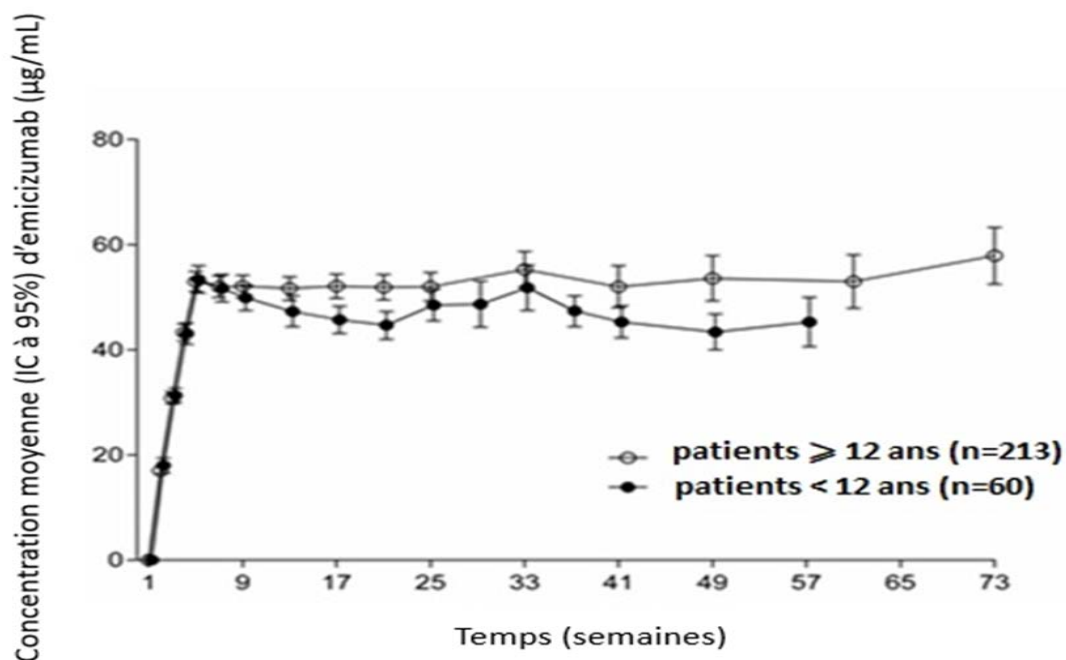
Table 15 Concentrations moyennes (\pm écart-type) d'emicizumab à l'état d'équilibre

Paramètres	Dose d'entretien		
	1,5 mg/kg hebdomadaire	3 mg/kg toutes les 2 semaines	6 mg/kg toutes les 4 semaines
$C_{max, eq}$ (μ g/mL)	54,9 \pm 15,9	58,1 \pm 16,5	66,8 \pm 17,7
$C_{moy, eq}$ (μ g/mL)	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7
$C_{min, eq}$ (μ g/mL)	51,1 \pm 15,3	46,7 \pm 16,9	38,3 \pm 14,3
C_{max}/C_{min}	1,08 \pm 0,03	1,26 \pm 0,12	1,85 \pm 0,46

$C_{moy, eq}$: concentration moyenne à l'état d'équilibre ; $C_{max, eq}$: concentration maximale à l'état d'équilibre ; $C_{min, eq}$: concentration minimale à l'état d'équilibre. Paramètres pharmacocinétiques dérivés du modèle pharmacocinétique de population.

Des profils pharmacocinétiques similaires ont été observés après l'administration d'une dose hebdomadaire (3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines, suivie de 1,5 mg/kg/semaine) chez des adultes/adolescents (\geq 12 ans) et des enfants (< 12 ans) (voir figure1).

Figure 1 : Concentration plasmatique moyenne (IC à \pm 95 %) d'emicizumab en fonction du temps chez les patients âgés de \geq 12 ans (études HAVEN 1 et HAVEN 3) comparés aux patients âgés de $<$ 12 ans (étude HAVEN 2)



Chez des sujets sains, la biodisponibilité absolue après une administration sous-cutanée de 1 mg/kg a été comprise entre 80,4 % et 93,1 %, en fonction du site d'injection. Des profils pharmacocinétiques similaires ont été observés après une administration sous-cutanée au niveau de l'abdomen, de la partie supérieure du bras et de la cuisse. L'emicizumab peut être administré indifféremment sur ces sites anatomiques (voir rubrique 4.2).

Distribution

Après une dose intraveineuse unique de 0,25 mg/kg d'emicizumab chez des sujets sains, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 106 mL/kg (c'est-à-dire 7,4 L pour un adulte de 70 kg).

Le volume de distribution apparent (V/F), estimé à partir de l'analyse pharmacocinétique de population, chez des patients atteints d'hémophilie A après de multiples doses sous-cutanées d'emicizumab a été de 10,4 L.

Biotransformation

Le métabolisme de l'emicizumab n'a pas été étudié. Les anticorps IgG sont principalement catabolisés par protéolyse lysosomale, puis sont éliminés ou réutilisés par l'organisme.

Élimination

Après une administration intraveineuse de 0,25 mg/kg chez des sujets sains, la clairance totale de l'emicizumab a été de 3,26 mL/kg/jour (c'est-à-dire 0,228 L/jour pour un adulte de 70 kg) et la demi-vie terminale moyenne a été de 26,7 jours.

Après une injection sous-cutanée unique chez des sujets sains, la demi-vie d'élimination a été d'environ 4 à 5 semaines.

Après de multiples injections sous-cutanées chez des patients atteints d'hémophilie A, la clairance apparente a été de 0,272 L/jour et la demi-vie d'élimination apparente de 26,8 jours.

Linéarité de dose

L'emicizumab a montré des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose chez les patients atteints d'hémophilie A sur un intervalle posologique compris entre 0,3 et 6 mg/kg, après la première dose d'Hemlibra. L'exposition ($C_{moy\ eq}$) de doses multiples est comparable entre 1,5 mg/kg/semaine, 3 mg/kg toutes les 2 semaines et 6 mg/kg toutes les 4 semaines.

Populations particulières

Population pédiatrique

L'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 5 nourrissons (âgés de 1 mois à <2 ans), 55 enfants (âgés de moins de 12 ans) et 50 adolescents (âgés de 12 à <18 ans) atteints d'hémophilie A. L'âge n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab dans la population pédiatrique.

Patients âgés

L'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus treize sujets âgés de 65 ans et plus (aucun sujet n'était âgé de plus de 77 ans). La biodisponibilité relative a diminué avec l'âge, mais aucune différence cliniquement importante n'a été observée dans les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab entre les sujets âgés de moins de 65 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus.

Origine ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population effectuées chez des patients atteints d'hémophilie A ont montré que l'origine ethnique n'affectait pas les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ce facteur démographique.

Sexe

Les données disponibles chez les femmes sont trop limitées pour conclure.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique sur l'effet de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab n'a été réalisée.

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, la majorité des patients atteints d'hémophilie A présentaient une fonction rénale normale ($N = 332$; clairance de la créatinine [CL_{Cr}] ≥ 90 mL/min) ou une insuffisance rénale légère ($N = 27$; CL_{Cr} de 60-89 mL/min). L'insuffisance rénale légère n'a pas impacté les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab.

Il existe des données limitées concernant l'utilisation d'Hemlibra chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (seulement 2 patients présentant une CL_{Cr} de 30 à 59 mL/min), et aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. On ne peut pas conclure à l'impact de l'insuffisance rénale modérée et sévère sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab.

Emicizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme plutôt que par excrétion rénale, par conséquent un ajustement de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique sur l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab n'a été réalisée. La plupart des patients présentant une hémophilie A dans l'analyse pharmacocinétique de population ont montré une fonction hépatique normale (bilirubine et ASAT \leq LSN (limite supérieure à la normale), N = 300) ou une insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et ASAT $>$ LSN ou bilirubine de 1,0 à 1,5 \times LSN, quelle que soit la valeur de l'ASAT, N = 51).

Seulement 6 patients présentaient une insuffisance hépatique modérée (1,5 \times LSN $<$ bilirubine \leq 3 \times LSN et quelle que soit la valeur de l'ASAT).

Une insuffisance hépatique légère n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab (voir rubrique 4.2). La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée ont été inclus dans les études cliniques. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation d'Hemlibra chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Emicizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme plutôt que par métabolisme hépatique, par conséquent un ajustement de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Autres populations particulières

La modélisation montre que des doses moins fréquentes chez des patients présentant une hypoalbuminémie et un faible poids corporel pour leur âge entraînent une plus faible exposition à l'emicizumab ; les simulations indiquent que ces patients bénéficieraient toujours d'un contrôle des saignements cliniquement significatif. Aucun patient présentant de telles caractéristiques n'a été inclus dans les études cliniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme sur la base des études de toxicité aiguë et en doses répétées, incluant les paramètres de pharmacologie de sécurité et de toxicologie de la reproduction.

Fertilité

Emicizumab n'a entraîné aucun changement sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez des singes cynomolgus jusqu'à la dose maximale testée de 30 mg/kg/semaine (équivalent à 11 fois l'exposition humaine à la dose maximale de 3 mg/kg/semaine basée sur l'aire sous la courbe).

Tératogénicité

Aucune étude n'est disponible concernant les effets secondaires potentiels d'emicizumab sur le développement embryon-fœtal.

Réactions au site d'injection

Hémorragie d'évolution favorable, infiltration de cellules mononucléaires périvasculaires, dégénérescence / nécrose et inflammation de l'hypoderme ont été observées chez des animaux après injection sous-cutanée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-Arginine
L-Histidine
Acide L-Aspartique
Poloxamère 188
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Hemlibra et les seringues en polypropylène ou polycarbonate et les aiguilles en acier inoxydable.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable

2 ans.

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable

2 ans.

Une fois sortis du réfrigérateur, les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante (température < 30 °C) pendant une durée maximale de 7 jours.

Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être remis au réfrigérateur. Si le flacon est sorti puis remis au réfrigérateur, la durée cumulée totale hors du réfrigérateur ne doit pas dépasser 7 jours. Les flacons ne doivent jamais être exposés à des températures supérieures à 30 °C. Les flacons qui ont été conservés à température ambiante pendant plus de 7 jours ou exposés à des températures supérieures à 30 °C doivent être jetés.

Flacon percé et seringue remplie

D'un point de vue microbiologique, lorsque le médicament a été transféré du flacon dans la seringue, celui-ci doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Hemlibra 30 mg/mL, solution injectable

Un flacon de verre transparent de type I de 3 mL, avec un bouchon de caoutchouc butyle laminé avec un film de fluororésine et serti avec une capsule d'aluminium munie d'un disque plastique amovible gris. Chaque flacon contient 12 mg d'emicizumab dans 0,4 mL de solution injectable. Chaque boîte contient un flacon.

Un flacon de verre transparent de type I de 3 mL, avec un bouchon de caoutchouc butyle laminé avec un film de fluororésine et serti avec une capsule d'aluminium munie d'un disque plastique amovible bleu ciel. Chaque flacon contient 30 mg d'emicizumab dans 1 mL de solution injectable. Chaque boîte contient un flacon.

Hemlibra 150 mg/mL, solution injectable

Un flacon de verre transparent de type I de 3 mL, avec un bouchon de caoutchouc butyle laminé avec un film de fluororésine et serti avec une capsule d'aluminium munie d'un disque plastique amovible violet. Chaque flacon contient 60 mg d'emicizumab dans 0,4 mL de solution injectable. Chaque boîte contient un flacon.

Un flacon de verre transparent de type I de 3 mL, avec un bouchon de caoutchouc butyle laminé avec un film de fluororésine et serti avec une capsule d'aluminium munie d'un disque plastique amovible turquoise. Chaque flacon contient 105 mg d'emicizumab dans 0,7 mL de solution injectable. Chaque boîte contient un flacon.

Un flacon de verre transparent de type I de 3 mL, avec un bouchon de caoutchouc butyle laminé avec un film de fluororésine et serti avec une capsule d'aluminium munie d'un disque plastique amovible marron. Chaque flacon contient 150 mg d'emicizumab dans 1 mL de solution injectable. Chaque boîte contient un flacon.

Un flacon de verre transparent de type I de 3 mL, avec un bouchon de caoutchouc butyle laminé avec un film de fluororésine et serti avec une capsule d'aluminium munie d'un disque plastique amovible jaune. Chaque flacon contient 300 mg d'emicizumab dans 2 mL de solution injectable. Chaque boîte contient un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Hemlibra est une solution stérile, sans conservateur, prête à l'emploi destinée à une injection sous-cutanée, sans dilution préalable.

Hemlibra doit être inspecté visuellement afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Hemlibra est une solution incolore à légèrement jaune. La solution doit être éliminée si des particules visibles ou un changement de coloration du produit sont mis en évidence.

Ne pas agiter.

Les flacons de Hemlibra solution injectable sont à usage unique.

Une seringue, une aiguille de transfert et une aiguille d'injection sont nécessaires pour prélever la solution d'Hemlibra du flacon et l'injecter par voie sous-cutanée.

Veillez voir ci-dessous les caractéristiques recommandées :

Une seringue de 1 mL doit être utilisée pour effectuer une injection d'un volume maximal de 1 mL de solution Hemlibra, tandis qu'une seringue de 2 à 3 mL doit être utilisée pour une injection d'un volume supérieur à 1 mL et jusqu'à 2 mL.

Reportez-vous aux "Instructions d'utilisation" d'Hemlibra pour les instructions de manipulation lors de la combinaison de flacons dans une seringue. Des flacons de différentes concentrations d'Hemlibra (30 mg/mL et 150 mg/mL) ne doivent pas être combinés en une seule injection pour administrer la dose prescrite.

Seringue de 1 mL

Critères : Seringue de polypropylène ou de polycarbonate transparente munie d'une extrémité Luer-lock, portant des graduations de 0,01 mL.

Seringue de 2 à 3 mL

Critères : Seringue de polypropylène ou de polycarbonate transparente munie d'une extrémité Luer-lock, portant des graduations de 0,1 mL.

Aiguille de transfert avec filtre

Critères pour l'aiguille de transfert avec filtre : En acier inoxydable, munie d'une connexion Luer-lock, de calibre 18 G, d'une longueur de 35 mm (1½"), contenant un filtre de 5 µm et de préférence à extrémité semi-émoussée.

Aiguille d'injection

Critères : En acier inoxydable munie d'une connexion Luer-lock, de calibre 26 G (intervalle acceptable : 25-27 gauge), d'une longueur de préférence de 9 mm (3/8") ou maximale de 13 mm (½") comprenant de préférence un dispositif de sécurité.

Veillez vous reporter à la rubrique 4.2 et à la notice (Section 7 Instructions d'utilisation), pour toute information complémentaire relative à l'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable

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

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

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable

EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 mL)

EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 mL)

EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 mL)

EU/1/18/1271/005 (300 mg/2 mL)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 février 2018

Date du dernier renouvellement : 15 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

● **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

● **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'Hemlibra dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme éducationnel, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et de tout autre aspect avec l'autorité nationale compétente.

Le programme éducationnel vise à accroître l'information et l'éducation des médecins et patients sur les risques identifiés importants d'événements thromboemboliques et de microangiopathie thrombotique (MAT) associés à l'utilisation concomitante d'emicizumab et de concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC), ainsi que le risque potentiel important de saignement menaçant le pronostic vital, qui résulterait d'une mauvaise interprétation des tests de coagulation standard (non fiables chez les patients traités par emicizumab) et à fournir des informations sur la façon de gérer ces risques.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État membre où Hemlibra est commercialisé, tous les professionnels de la santé, patients / aidants qui sont susceptibles de prescrire, dispenser ou utiliser Hemlibra et les professionnels de santé exerçant dans un laboratoire d'analyse ont accès au kit d'éducation suivant :

- Matériel éducationnel pour les médecins
- Matériel éducationnel pour les patients / aidants
- Matériel éducationnel pour les biologistes
- La Carte Patient

Le matériel éducationnel destiné aux médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le Guide pour les professionnels de santé

- **Le guide destiné aux professionnels de santé** doit contenir les messages clés suivants:

- Brève introduction sur l'emicizumab (classe chimique, mode d'action, propriétés pharmacodynamiques et indication)
- Informations pertinentes (par exemple, gravité, sévérité, fréquence, délai de survenue, réversibilité, le cas échéant) sur les risques suivants liés à l'utilisation d'Hemlibra:
 - événements thromboemboliques associés à l'utilisation concomitante d'emicizumab et d'aPCC,
 - MAT associée à l'utilisation concomitante d'emicizumab et d'aPCC
 - saignement mettant en jeu le pronostic vital résultant d'une mauvaise interprétation des tests biologiques de coagulation standards (non fiables chez les patients traités par emicizumab)

- Recommandations relatives à l'utilisation concomitante d'agents by-passants et d'emicizumab, comprenant les informations suivantes :
 - Le traitement incluant la prophylaxie par des agents by-passants doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par emicizumab,
 - Les médecins doivent préciser à leurs patients et/ou aux aidants la dose exacte et le schéma d'administration d'agents by-passants, s'il s'avérait nécessaire de les utiliser pendant la prophylaxie par emicizumab,
 - Emicizumab augmentant la capacité de coagulation du patient, la dose et la durée du traitement par agents by-passants peuvent nécessiter un ajustement en fonction de la localisation et de la sévérité du saignement et de l'état clinique du patient,
 - Evaluer les saignements avant l'administration de doses répétées, quel que soit l'agent de coagulation utilisé (aPCC, rFVIIa, FVIII,etc...),
 - Eviter l'utilisation d'aPCC, sauf si aucune autre option ou alternative thérapeutique n'est disponible. Utiliser les recommandations de doses d'aPCC, si l'aPCC est la seule option,
 - Les médecins prescripteurs doivent évaluer attentivement le risque de MAT et de thromboembolie par rapport au risque de saignement, lorsqu'ils envisagent un traitement par aPCC.

- Information sur l'interférence d'emicizumab avec certains tests biologiques de coagulation pouvant affecter leur interprétation dans un contexte de traitement par emicizumab ; mises en garde sur le fait que ces tests ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'activité d'emicizumab, ni pour déterminer le dosage du facteur de substitution, ni pour mesurer les inhibiteurs anti-facteur VIII ;

- Informations sur les tests et les méthodes non perturbés par emicizumab qui peuvent être utilisés pour évaluer les paramètres de la coagulation pendant le traitement, avec une attention particulière pour les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII ;

- Liste des tests de laboratoire non perturbés par emicizumab ;

- Rappel que tous les patients traités par emicizumab doivent recevoir une carte patient, la conserver sur eux en permanence et la présenter aux professionnels de santé qu'ils seraient amenés à consulter et aux professionnels de santé exerçant dans un laboratoire d'analyse qui effectueront leurs tests de coagulation ;

- Rappel sur la déclaration de tout effet indésirable.

Le matériel éducationnel destiné aux patients / aidants doit contenir :

- La notice
- Le Guide destiné aux patients / aidants

- **Le guide destiné aux patients / aidants** doit contenir les messages clés suivants:
 - Qu'est-ce qu'emicizumab, chez qui emicizumab a-t-il été étudié, et comment utiliser emicizumab ;
 - Mise en garde sur les risques associés à l'utilisation concomitante d'agents by-passants et d'Hemlibra et sur l'importance de discuter avec leur médecin quand et comment utiliser l'aPCC à l'instauration ou lors du traitement par Hemlibra ;
 - Description des signes et des symptômes des risques suivants et rappel sur l'importance d'arrêter immédiatement Hemlibra et l'aPCC et de contacter leur médecin en cas de survenue de:
 - MAT (maladie entraînant une obstruction des petits vaisseaux sanguins)
 - Événements thromboemboliques (caillots sanguins)
 - Information sur la remise de la carte patient et rappel sur la nécessité de la conserver sur soi en permanence, et de la présenter à tous les professionnels de santé qu'il serait amené à consulter ;
 - Information sur l'interférence d'emicizumab avec certains tests biologiques de coagulation pouvant affecter leur interprétation et l'importance de présenter la carte patient à tous les professionnels de santé qu'il serait amené à consulter et à tous les professionnels de santé exerçant dans un laboratoire d'analyse qui effectueront leurs tests de coagulation ;
 - Rappel sur la nécessité de rapporter tout effet indésirable à leur médecin.

Le matériel éducationnel destiné aux biologistes doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le Guide pour les biologistes
- **Le guide destiné aux biologistes** doit contenir les messages clés suivants:
 - Classe chimique, mode d'action, propriétés pharmacodynamiques et indication d'emicizumab ;
 - Information sur l'interférence d'emicizumab avec certains tests biologiques de coagulation pouvant perturber leur interprétation et ne pas refléter de façon appropriée l'état hémostatique du patient sous prophylaxie par emicizumab. Mises en garde sur le fait que ces tests ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'activité d'emicizumab, ni pour déterminer le dosage du facteur de substitution, ni pour mesurer les inhibiteurs anti-facteur VIII ;
 - Informations sur les tests et les méthodes non perturbés par emicizumab qui peuvent être utilisés pour évaluer les paramètres de la coagulation pendant le traitement, avec une attention particulière pour les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII ;
 - Liste des tests de laboratoire non perturbés par emicizumab ;
 - Recommandation au biologiste de contacter le médecin prescripteur pour discuter le cas échéant des résultats anormaux des tests.

La Carte Patient doit contenir les messages clés suivants:

- Consignes aux patients de conserver la carte sur eux en permanence, y compris en cas d'urgence et de la présenter lors de consultations médicales en ville ou à l'hôpital, aux aidants, aux professionnels de santé exerçant dans un laboratoire d'analyse et pharmaciens pour les informer sur le traitement et les risques d'emicizumab ;
- Informations concernant la survenue d'événements thromboemboliques ou de MAT graves, engageant le pronostic vital ayant été observés lors de l'utilisation concomitante d'emicizumab et d'aPCC chez les patients traités par emicizumab en prophylaxie ;
- Recommandations relatives à l'utilisation concomitante d'agents by-passants et d'emicizumab, et sur les recommandations pour les patients nécessitant un traitement par agents by-passants dans un contexte périopératoire ;
- Mise en garde concernant l'interférence d'emicizumab avec certains tests de coagulation qui perturbera leur fiabilité et information que les méthodes chromogéniques et immunologiques ne sont pas perturbées par emicizumab et peuvent être utilisées pour évaluer les paramètres de la coagulation pendant le traitement, avec une attention particulière pour les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII ;
- Coordonnées du médecin prescripteur d'emicizumab.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable
emicizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 0,4 mL contient 12 mg d'emicizumab à une concentration de 30 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-Arginine, L-Histidine, acide L-Aspartique, Poloxamère 188, eau pour préparations injectables.

Pour la Belgique et le Luxembourg uniquement

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon
12 mg/0,4 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Ne pas agiter

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1271/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

hemlibra 12 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable
emicizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

12 mg/0,4 mL

6. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable
emicizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 1 mL contient 30 mg d'emicizumab à une concentration de 30 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-Arginine, L-Histidine, acide L-Aspartique, Poloxamère 188, eau pour préparations injectables.

Pour la Belgique et le Luxembourg uniquement

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon
30 mg/1 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Ne pas agiter

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1271/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

hemlibra 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable
emicizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 mg/1 mL

6. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable
emicizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 0,4 mL contient 60 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-Arginine, L-Histidine, acide L-Aspartique, Poloxamère 188, eau pour préparations injectables.

Pour la Belgique et le Luxembourg uniquement

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon
60 mg/0,4 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Ne pas agiter

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1271/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

hemlibra 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable
emicizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 mg/0,4 mL

6. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable
emicizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 0,7 mL contient 105 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-Arginine, L-Histidine, acide L-Aspartique, Poloxamère 188, eau pour préparations injectables.

Pour la Belgique et le Luxembourg uniquement

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon
105 mg/0,7 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Ne pas agiter

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1271/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

hemlibra 105 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable
emicizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENANCE EN POIDS, EN VOLUME OU EN UNITÉS

105 mg/0,7 mL

6. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable
emicizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 1 mL contient 150 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-Arginine, L-Histidine, acide L-Aspartique, Poloxamère 188, eau pour préparations injectables.

Pour la Belgique et le Luxembourg uniquement

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon
150 mg/1 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Ne pas agiter

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1271/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

hemlibra 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable
emicizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENANCE EN POIDS, EN VOLUME OU EN UNITÉS

150 mg/1 mL

6. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable
emicizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 2 mL contient 300 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-Arginine, L-Histidine, acide L-Aspartique, Poloxamère 188, eau pour préparations injectables.

Pour la Belgique et le Luxembourg uniquement

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon
300 mg/2 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Ne pas agiter

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1271/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

hemlibra 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable
emicizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENANCE EN POIDS, EN VOLUME OU EN UNITÉS

300 mg/2 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Hemlibra 30 mg/mL solution injectable emicizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, votre médecin vous remettra une carte patient, qui comporte des informations de sécurité importantes que vous devez connaître. Conservez cette carte avec vous en permanence.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Hemlibra et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hemlibra
3. Comment utiliser Hemlibra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hemlibra
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Hemlibra et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Hemlibra

Hemlibra contient une substance active appelée « emicizumab ». Cette substance appartient à un groupe de médicaments dénommés « anticorps monoclonaux ». Les anticorps monoclonaux sont un type de protéines qui reconnaissent et se lient à une cible spécifique dans l'organisme.

Dans quels cas Hemlibra est-il utilisé

Hemlibra est un médicament utilisé pour traiter les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :

- avec inhibiteurs anti-FVIII
- sans inhibiteur anti-FVIII qui ont :
 - une forme sévère (taux sanguin de FVIII inférieur à 1 %)
 - une forme modérée (taux sanguin de FVIII compris entre 1 % et 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère.

L'hémophilie A est une maladie héréditaire due à un déficit en facteur VIII, une substance essentielle à la coagulation du sang et à l'arrêt des saignements.

Ce médicament prévient les saignements et réduit les épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes de cette maladie.

Certains patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des inhibiteurs anti-FVIII (anticorps dirigés contre le facteur VIII) qui empêchent le FVIII de fonctionner.

Mode d'action d'Hemlibra

Hemlibra rétablit la fonction du facteur VIII activé manquant nécessaire à une coagulation sanguine efficace. Sa structure étant différente de celle du facteur VIII, Hemlibra n'est pas affecté par les inhibiteurs du facteur VIII.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hemlibra

N'utilisez jamais Hemlibra

- Si vous êtes allergique à l'emicizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Hemlibra.

Avertissements et précautions

Avant de débuter un traitement par Hemlibra, il est très important de parler avec votre médecin de l'utilisation des « agents by-passants » (médicaments facilitant la coagulation du sang mais fonctionnant différemment du facteur VIII), **car le traitement par ces agents by-passants peut nécessiter d'être modifié lors du traitement par Hemlibra.** Les exemples d'agents by-passants comprennent : le « concentré de facteurs du complexe prothrombique activé » (aPCC) et le « FVIIa recombinant » (rFVIIa). Des effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital peuvent survenir lorsque l'aPCC est utilisé chez des patients traités également par Hemlibra :

Effets indésirables potentiellement graves lors de l'utilisation de l'aPCC au cours du traitement par Hemlibra

- **Microangiopathie thrombotique (maladie entraînant une obstruction des petits vaisseaux sanguins)**
 - Il s'agit d'une affection grave pouvant engager le pronostic vital.
 - Lorsque les personnes présentent cette affection, la paroi des petits vaisseaux sanguins peut être endommagée et des caillots sanguins peuvent s'y développer. Dans certains cas, cette affection peut entraîner des atteintes au niveau des reins et d'autres organes.
 - Soyez vigilants si vous présentez un risque élevé de développer cette affection (si vous avez déjà eu une microangiopathie thrombotique ou si un membre de votre famille en a présenté), ou si vous prenez des médicaments qui en augmentent le risque, tels que ciclosporine, quinine, ou tacrolimus.
 - Il est important de connaître les symptômes de la microangiopathie thrombotique, au cas où vous développeriez cette affection (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » pour la liste des symptômes).

Arrêtez d'utiliser Hemlibra et l'aPCC et avertissez immédiatement un médecin si vous-même ou votre aidant observez un symptôme quelconque de microangiopathie thrombotique.

- **Événements thromboemboliques (caillots sanguins)**

- Dans de rares cas, un caillot sanguin peut se former à l'intérieur des vaisseaux et les obstruer, engageant ainsi le pronostic vital.
- Il est important de connaître les symptômes provoqués par ces caillots sanguins, lorsqu'ils se forment à l'intérieur des vaisseaux (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » pour la liste des symptômes).

Arrêtez d'utiliser Hemlibra et l'aPCC et avertissez immédiatement un médecin si vous-même ou votre aidant observez un symptôme quelconque susceptible d'être provoqué par des caillots dans les vaisseaux sanguins.

Autres informations importantes concernant Hemlibra

- **Formation d'anticorps (immunogénicité)**
 - Vous remarquerez peut-être que les saignements ne sont pas contrôlés avec la dose prescrite de ce médicament. Cela pourrait être dû au développement d'anticorps contre ce médicament.

Contactez immédiatement un médecin si vous ou votre aidant constatez une augmentation des saignements. Votre médecin peut décider de changer votre traitement si ce médicament cesse d'être efficace.

Nourrissons de moins de 1 an

Chez les nourrissons de moins d'un an, le système sanguin est en cours de développement. Si votre nourrisson a moins d'un an, votre médecin ne pourra vous prescrire Hemlibra qu'après avoir pesé attentivement les avantages et les risques attendus de l'utilisation de ce médicament.

Autres médicaments et Hemlibra

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

- Utilisation d'un agent by-passant pendant le traitement par Hemlibra
 - **Avant de commencer à utiliser Hemlibra, veuillez discuter avec votre médecin et suivre soigneusement ses instructions sur l'utilisation d'un agent by-passant ainsi que la dose et le schéma que vous devez utiliser.** Hemlibra augmente la capacité de votre sang à coaguler. Par conséquent, la dose de l'agent by-passant nécessaire pourrait être plus faible que celle que vous utilisiez avant de commencer le traitement par Hemlibra.
 - Utiliser l'aPCC **uniquement si** aucun autre traitement ne peut être utilisé. Si l'aPCC est nécessaire, avertissez votre médecin si vous pensez avoir besoin d'une dose totale supérieure à 50 unités/kg d'aPCC. Pour des informations complémentaires sur l'utilisation de l'aPCC pendant un traitement par Hemlibra, veuillez vous reporter à la rubrique 2 : « Effets indésirables potentiellement graves lors de l'utilisation de l'aPCC au cours du traitement par Hemlibra ».
 - Malgré une expérience limitée sur l'administration concomitante d'anti-fibrinolytiques et d'aPCC ou de rFVIIa chez les patients traités par Hemlibra, vous devez savoir qu'il existe une possibilité de survenue d'événements thrombotiques lors de l'utilisation d'anti-fibrinolytiques administrés par voie intraveineuse en association avec aPCC ou rFVIIa.

Surveillance et analyses biologiques

Informez votre médecin si vous utilisez Hemlibra avant d'effectuer des analyses biologiques destinées à évaluer la coagulation de votre sang. En effet, la présence d'Hemlibra dans votre sang peut interférer avec certaines de ces analyses biologiques, et entraîner des résultats inexacts.

Grossesse et allaitement

- Vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par Hemlibra, et pendant six mois après votre dernière injection d'Hemlibra.
- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin envisagera le bénéfice que vous apporterait la prise d'Hemlibra par rapport au risque pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Hemlibra

Hemlibra est présenté en flacon à usage unique, contenant une solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas d'être diluée.

Un médecin qualifié dans les soins aux patients atteints d'hémophilie mettra en place le traitement par Hemlibra. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Tenez à jour votre carnet de santé hémophilie

Chaque fois que vous utilisez Hemlibra, indiquez le nom et le numéro de lot du médicament.

Quelle est la quantité d'Hemlibra à utiliser

La dose d'Hemlibra dépend de votre poids et votre médecin calculera la quantité (en mg) et le volume correspondant de solution d'Hemlibra (en mL) à injecter.

- Dose de charge : Semaines 1 à 4 : La dose est de 3 milligrammes pour chaque kilogramme de poids corporel, injectée une fois par semaine.
- Dose d'entretien : À partir de la semaine 5 : La dose est soit de 1,5 milligrammes pour chaque kilogramme de poids corporel, injectée une fois par semaine, soit de 3 milligrammes pour chaque kilogramme de poids corporel, injectée une fois toutes les 2 semaines, soit de 6 milligrammes pour chaque kilogramme de poids corporel, injectée une fois toutes les 4 semaines.

La décision d'utiliser la dose d'entretien de 1,5 mg/kg une fois par semaine, ou de 3 mg/kg toutes les deux semaines, ou de 6 mg/kg toutes les quatre semaines doit être prise lors de la consultation avec votre médecin et, le cas échéant, avec votre équipe soignante.

Des flacons de différentes concentrations d'Hemlibra (30 mg/mL et 150 mg/mL) **ne doivent pas** être combinés en une seule injection lors de la préparation du volume total à injecter.

Le volume de solution d'Hemlibra administré à chaque injection ne devra pas dépasser 2 mL.

Comment administrer Hemlibra

Si vous vous auto-injectez Hemlibra, ou si votre aidant vous l'injecte, vous ou votre aidant devez lire et suivre attentivement les instructions de la rubrique 7, « Instructions d'utilisation ».

- Hemlibra est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment injecter Hemlibra.
- Lorsque vous aurez été formé, vous devriez être capable de vous injecter ce médicament à domicile, par vous-même ou avec l'aide d'un aidant.
- Pour insérer correctement l'aiguille sous la peau, pincer un pli de peau souple au niveau du site d'injection propre avec votre main libre. Pincer la peau est important pour s'assurer que vous injectez le produit sous la peau (dans le tissu graisseux), et non dans une couche plus profonde (dans le muscle). Une injection dans un muscle pourrait être désagréable.
- Préparez et pratiquez l'injection dans des conditions aseptiques. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnera des informations complémentaires.

Où injecter Hemlibra

- Votre médecin vous montrera les régions du corps adaptées à l'injection d'Hemlibra.
- Les endroits recommandés pour effectuer une injection sont les suivants : la partie antérieure de la taille (partie inférieure de l'abdomen), parties supérieures externes des bras, et faces avant des cuisses. Utilisez uniquement les endroits recommandés pour l'injection.
- À chaque injection, utilisez une région différente de celle que vous avez utilisée la fois précédente.
- N'effectuez pas d'injection à l'endroit où la peau est rouge, présente un hématome, est sensible au toucher, indurée ou dans les zones présentant des grains de beauté ou des cicatrices.
- Pendant le traitement par Hemlibra, tout autre médicament injecté sous la peau doit être administré dans une zone différente.

Utilisation des seringues et des aiguilles

- Une seringue, une aiguille de transfert avec un filtre de 5 micromètres et une aiguille d'injection sont utilisées pour prélever la solution d'Hemlibra du flacon dans la seringue et pour l'injecter sous la peau.
- Les seringues, les aiguilles de transfert avec filtre et les aiguilles d'injection ne sont pas fournies dans ce conditionnement. Pour des informations complémentaires, veuillez vous reporter à la rubrique 6 « Matériel nécessaire pour l'administration d'Hemlibra, non contenu dans ce conditionnement ».
- Assurez-vous d'utiliser une nouvelle aiguille d'injection pour chaque injection, et de l'éliminer après utilisation.
- Une seringue de 1 mL doit être utilisée pour une injection d'un volume maximal de 1 mL de solution d'Hemlibra.
- Une seringue de 2 à 3 mL doit être utilisée pour une injection d'un volume de solution d'Hemlibra supérieur à 1 mL, et jusqu'à 2 mL maximum.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Hemlibra peut être utilisé chez les adolescents et les enfants de tout âge.

- Un enfant peut s'auto-injecter le médicament à condition que le médecin prescripteur et le parent ou l'aidant de l'enfant soient d'accord. L'auto-injection chez les enfants âgés de moins de 7 ans n'est pas recommandée.

Si vous avez utilisé plus d’Hemlibra que vous n’auriez dû

Si vous avez utilisé plus d’Hemlibra que vous êtes supposé(e) le faire, avertissez immédiatement votre médecin. En effet, vous êtes exposé(e) au risque de développer des effets indésirables, notamment la formation de caillots sanguins. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, et vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous avez oublié une injection d’Hemlibra

- Si vous avez oublié votre injection programmée, injectez la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Continuez ensuite à injecter le médicament selon le programme établi. N’injectez pas deux doses le même jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez d’utiliser Hemlibra

N’interrompez pas l’utilisation d’Hemlibra sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d’utiliser Hemlibra, vous pourriez ne plus être protégé(e) contre les saignements.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves liés à l’utilisation de l’aPCC pendant un traitement par Hemlibra

Arrêtez d’utiliser Hemlibra et l’aPCC et avertissez immédiatement un médecin si vous-même ou votre aidant observez l’un des effets indésirables suivants :

- **Microangiopathie thrombotique (maladie entraînant une obstruction des petits vaisseaux sanguins) :**
 - confusion, faiblesse, gonflement des bras et des jambes, jaunissement de la peau et des yeux, douleur vague au niveau du ventre (abdomen) ou du dos, mal au cœur (nausées), vomissements ou diminution de la quantité d’urine – ces symptômes peuvent être des signes d’une microangiopathie thrombotique.
- **Événements thromboemboliques (caillots sanguins) :**
 - gonflement, chaleur, douleur ou rougeur – ces symptômes peuvent être les signes de la présence d’un caillot sanguin dans une veine à proximité de la surface de la peau.
 - maux de tête, engourdissement du visage, douleur ou gonflement au niveau des yeux ou altération de la vision – ces symptômes peuvent être les signes de la présence d’un caillot sanguin dans une veine située derrière votre œil.
 - noircissement de la peau – ce symptôme peut être le signe d’une lésion sévère du tissu cutané.

Autres effets indésirables liés à l'utilisation d'Hemlibra

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- réaction dans la zone où l'injection a été réalisée (rougeur, démangeaisons, douleur)
- maux de tête
- douleurs articulaires

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- fièvre
- douleurs musculaires
- diarrhée
- éruption cutanée avec démangeaisons ou urticaire
- éruption cutanée

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- microangiopathie thrombotique (maladie entraînant une obstruction des petits vaisseaux sanguins)
- caillot sanguin dans une veine située derrière votre œil (thrombose du sinus caverneux)
- lésion sévère de la peau (nécrose cutanée)
- caillot sanguin dans une veine située à la surface de la peau (thrombophlébite superficielle)
- gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge et/ou difficultés à avaler, ou urticaire, accompagnés de difficultés respiratoires, évocateurs d'un angioedème (œdème de Quincke)
- perte d'efficacité ou diminution de la réponse au traitement

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** figurant dans l'[Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hemlibra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le médicament dans son conditionnement d'origine à l'abri de la lumière.

Une fois sortis du réfrigérateur, les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante (température inférieure à 30 °C) pendant une durée maximale de 7 jours. Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être remis au réfrigérateur. La durée cumulée totale pendant laquelle le médicament est conservé à température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.

Jetez les flacons qui ont été conservés à température ambiante pendant plus de 7 jours ou qui ont été exposés à des températures supérieures à 30°C.

Lorsque le médicament a été transféré du flacon dans la seringue, Hemlibra doit être utilisé immédiatement. Ne pas réfrigérer la solution dans la seringue.

Avant d'utiliser ce médicament, vérifiez que la solution ne contient pas de particules ou ne présente pas de changement de couleur. La solution doit être incolore à légèrement jaune. Ne pas utiliser ce médicament si le médicament est trouble, d'une couleur différente ou s'il contient des particules visibles.

Éliminez toute solution non utilisée de manière appropriée. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hemlibra

- La substance active est l'emicizumab. Chaque flacon d'Hemlibra contient 12 mg (0,4 mL à une concentration de 30 mg/mL) ou 30 mg (1 mL à une concentration de 30 mg/mL) d'emicizumab.
- Les autres composants sont la L-arginine, la L-histidine, l'acide L-aspartique, le poloxamère 188 et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Hemlibra et contenu de l'emballage extérieur

Hemlibra est une solution injectable. Hemlibra est un liquide incolore à légèrement jaune.

Chaque boîte d'Hemlibra contient 1 flacon de verre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Matériel nécessaire pour l'administration d'Hemlibra, non contenu dans ce conditionnement

Une seringue, une aiguille de transfert et une aiguille d'injection sont nécessaires pour prélever la solution d'Hemlibra du flacon dans une seringue et l'injecter sous la peau (voir rubrique 7, « Instructions d'utilisation »).

Seringues

- **Seringue de 1 mL** : Seringue de polypropylène ou de polycarbonate transparente munie d'une extrémité Luer-lock, portant des graduations de 0,01 mL **ou**
- **Seringue de 2 à 3 mL** : Seringue de polypropylène ou de polycarbonate transparente munie d'une extrémité Luer-lock, portant des graduations de 0,1 mL.

Aiguilles

- **Aiguille de transfert avec filtre** : En acier inoxydable, munie d'une connexion Luer-lock, de calibre 18 G, d'une longueur de 35 mm (1½"), contenant un filtre de 5 micromètres et de préférence à extrémité semi-émoussée **et**
- **Aiguille d'injection** : Acier inoxydable avec une connexion Luer-lock, de calibre 26 G (intervalle accepté : 25-27 gauge), d'une longueur de préférence de 9 mm (3/8") ou maximale de 13 mm (½"), comprenant de préférence un dispositif de sécurité.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Roche Pharma AG
Tél. : +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tél. : + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél. : +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tél. : +385 1 4722 333

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tél. : +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Roche Austria GmbH
Tél. : +43 (0) 1 27739

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Roche S.p.A.
Tél. : +39 - 039 2471

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
Tél. : +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tél. : +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

7. Instructions d'utilisation

Aiguille de transfert avec filtre (Pour le prélèvement d'HEMLIBRA du flacon à la seringue)



Instructions d'utilisation
Hemlibra
Solution injectable
Flacon(s) de dose unitaire

Vous devez lire, comprendre et suivre les instructions d'utilisation avant d'injecter Hemlibra. Un professionnel de santé doit vous montrer comment préparer, prélever et injecter correctement Hemlibra avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois. Si vous avez des questions, veuillez demander conseil à un professionnel de santé.

Informations importantes :

- **Ne pas** s'auto-injecter ou injecter le médicament à quelqu'un d'autre avant qu'un professionnel de santé ne vous ait montré comment le faire.
- Vérifiez le nom Hemlibra sur la boîte et sur l'étiquette du flacon.
- Avant l'ouverture du flacon, veuillez lire l'étiquette du flacon afin de vous assurer que vous avez le bon dosage pour vous administrer la dose prescrite. Vous pouvez avoir besoin de plusieurs flacons pour vous administrer la dose prescrite.
- Vérifiez la date de péremption imprimée sur la boîte et sur l'étiquette du flacon. **N'utilisez pas** le produit si la date de péremption est dépassée.
- **Utilisez le flacon une seule fois.** Après que vous aurez injecté la dose, jetez toute solution d'Hemlibra non utilisée dans le flacon. Ne conservez pas le médicament non utilisé dans le flacon pour une utilisation ultérieure.
- **N'utilisez que les seringues, les aiguilles de transfert et les aiguilles d'injection que votre médecin vous aura prescrites.**
- **N'utilisez les seringues, les aiguilles de transfert et les aiguilles d'injection qu'une seule fois. Jetez les seringues et les aiguilles utilisées.**
- Si la dose prescrite nécessite un volume supérieur à 2 mL, vous devrez effectuer plusieurs injections sous-cutanées d'Hemlibra ; veuillez contacter un professionnel de santé pour des instructions appropriées concernant les injections.
- Vous devez injecter Hemlibra uniquement sous la peau.

Conservation des flacons d'Hemlibra, des aiguilles et des seringues :

- Conserver le flacon dans son conditionnement d'origine pour protéger le médicament de la lumière.
- Conservez les flacons, les aiguilles et les seringues hors de la vue et de la portée des enfants. Conserver le flacon au réfrigérateur.
- **Ne pas** congeler.
- **Ne pas** agiter le flacon.
- Retirez le flacon du réfrigérateur 15 minutes avant utilisation, et laissez-le atteindre la température ambiante (inférieure à 30°C) avant de préparer une injection.
- Une fois sorti du réfrigérateur, le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante pendant une durée maximale de 7 jours. Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être replacés dans le réfrigérateur. La durée cumulée totale hors du réfrigérateur et à température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.
- Jetez les flacons qui ont été conservés à température ambiante pendant plus de 7 jours ou qui ont été exposés à des températures supérieures à 30°C.
- Conserver l'aiguille de transfert, l'aiguille injection et la seringue sèches.

Inspection du médicament et du matériel :

- Réunissez tout le matériel indiqué ci-dessous pour préparer et réaliser votre injection.
- **Vérifiez** la date de péremption figurant sur la boîte, sur l'étiquette du flacon et sur le matériel indiqué ci-dessous. **N'utilisez pas** le médicament et le matériel si la date de péremption est dépassée.
- **N'utilisez pas** le flacon si :
 - Le médicament est trouble ou coloré.
 - Le médicament contient des particules.
 - La capsule recouvrant le bouchon n'est pas présente.
- Inspectez le matériel afin de vérifier qu'il n'est pas endommagé. **N'utilisez pas** le matériel s'il semble endommagé ou s'il est tombé.
- Placez le matériel sur une surface de travail plane, propre et bien éclairée.

MATÉRIEL INCLUS DANS LA BOÎTE :

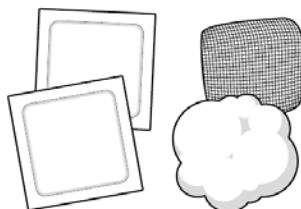


- **Flacon contenant le médicament**



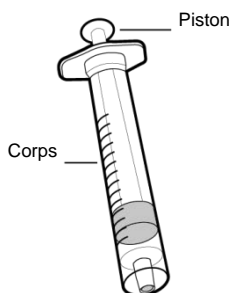
- **Instructions d'utilisation d'HEMLIBRA**

MATERIEL NON INCLUS DANS LA BOÎTE :

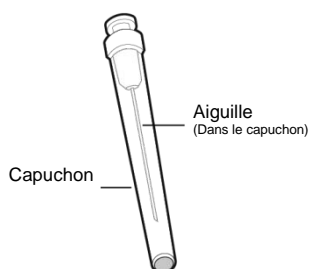


- **Compresse alcoolisées**
Remarque : Si vous avez besoin d'utiliser plusieurs flacons pour injecter la dose prescrite, vous devez utiliser une nouvelle compresse alcoolisée pour chaque flacon.

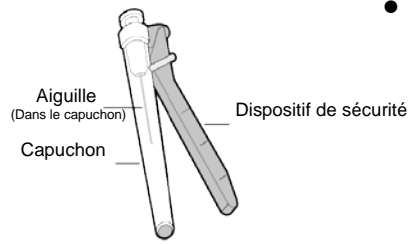
- **Gaze**
- **Coton**



- **Seringue**
Remarque : Pour une injection d'un volume maximal de 1 mL, utilisez une **seringue de 1 mL**.
Pour une injection d'un volume compris entre 1 mL et 2 mL, utilisez une **seringue de 2 mL ou de 3 mL**.



- **Aiguille de transfert de 18 G avec filtre de 5 micromètres**
Remarque : Si vous avez besoin d'utiliser plusieurs flacons pour injecter la dose prescrite, vous devez utiliser une nouvelle aiguille de transfert pour chaque flacon.
N'utilisez pas l'aiguille de transfert pour injecter le médicament.



- **Aiguille d'injection de 26 G avec dispositif de sécurité**
N'utilisez pas l'aiguille d'injection pour prélever le médicament dans le flacon.



- **Collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants**

Soyez prêt(e) :

- Avant utilisation du médicament, laissez le ou les flacons réchauffer à température ambiante pendant environ 15 minutes sur une surface plane et propre, à l'abri de la lumière directe du soleil.
- Ne pas réchauffer le flacon par un autre moyen.
- **Lavez-vous les mains** à l'eau et au savon.



Figure A

Sélection et préparation d'un site d'injection :

- Nettoyez le site d'injection choisi en utilisant une compresse alcoolisée.
- Laissez la peau sécher pendant environ 10 secondes. Ne touchez pas, n'éventez pas ou ne soufflez pas sur la surface nettoyée avant l'injection.

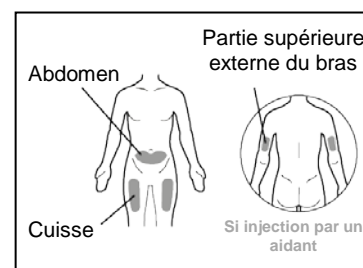


Figure B

Pour l'injection, vous pouvez utiliser :

- Votre cuisse (partie avant et milieu).
- La zone de l'estomac (abdomen), exceptée la zone de 5 cm autour du nombril.
- La partie supérieure et externe du bras (uniquement si un aidant réalise l'injection).
- Vous devez utiliser un site d'injection différent à chaque injection, distant d'au moins 2,5 cm de la zone que vous avez utilisée lors de l'injection précédente.
- Ne pas injecter dans les zones qui peuvent être irritées par une ceinture ou une gaine. Ne pas injecter sur des grains de beauté, des cicatrices, des hématomes ou des zones où la peau est sensible au toucher, rouge, indurée ou lésée.

Préparation de la seringue pour l'injection :

- Ne touchez pas les aiguilles exposées et ne les placez pas sur une surface lorsque le capuchon a été retiré.
- Lorsque la seringue a été remplie avec le médicament, l'injection doit être réalisée immédiatement.
- Lorsque le capuchon de l'aiguille d'injection a été retiré, le médicament dans la seringue doit être injecté sous la peau dans un délai de 5 minutes. N'utilisez pas la seringue si l'aiguille a touché une surface quelconque.
- **Jetez tous les flacons usagés, les aiguilles, les bouchons de flacons/les capuchons d'aiguilles d'injection ainsi que les seringues utilisées dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.**

Informations importantes après l'injection

- Ne pas frotter le site d'injection après avoir pratiqué l'injection.
- **Si vous voyez des gouttes de sang au niveau du site d'injection, vous pouvez appuyer avec un tampon de coton ou une gaze stérile sur le site d'injection pendant au moins 10 secondes, jusqu'à l'interruption du saignement.**
- Si vous présentez un hématome (petite zone de saignement sous la peau), un pack de glace peut également être appliqué en appuyant doucement sur le site. Si le saignement ne s'interrompt pas, veuillez contacter un professionnel de santé.

Élimination du médicament et du matériel :

Important : Le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants doit toujours être tenu hors de la portée des enfants.

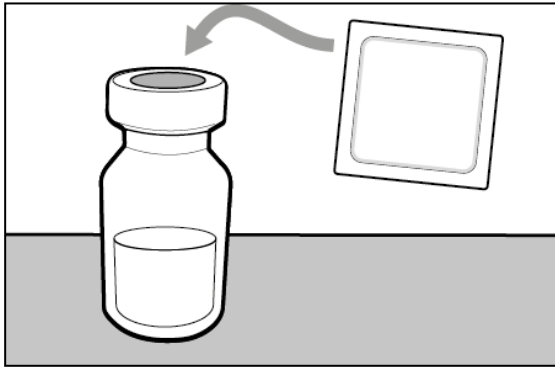
- Placez les aiguilles et seringues usagées dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants immédiatement après utilisation. Ne pas jeter les aiguilles et les seringues dans les déchets domestiques.
- Si vous ne disposez pas d'un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants vous pouvez utiliser un récipient domestique :
 - constitué de plastique résistant.
 - pouvant être fermé de façon hermétique, disposant d'un couvercle résistant aux perforations, sans que les objets tranchants puissent le traverser.
 - pouvant tenir en position verticale et stable pendant l'utilisation.
 - étanche.
 - correctement étiqueté pour mettre en garde contre les déchets dangereux se trouvant à l'intérieur du récipient.
- Lorsque votre collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants sera presque plein, vous devrez suivre les directives locales pour le jeter de façon adéquate.
- Ne jetez pas le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants avec les déchets domestiques, sauf si les directives locales le permettent. Ne recyclez pas vos collecteurs d'objets perforants et coupants usagés.

1. PREPARATION

Étape 1 : Retirez la capsule du flacon et nettoyez la partie supérieure

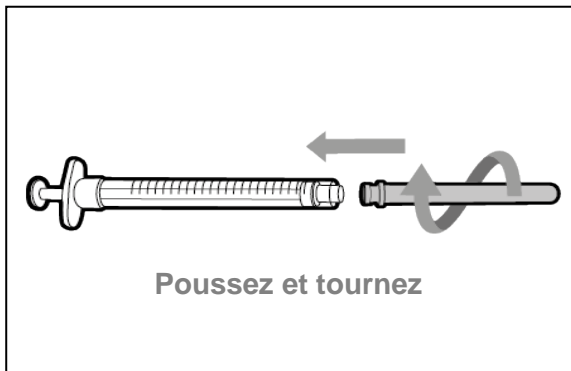


- Retirez la capsule du ou des flacons.
- Jetez les capsules des flacons dans le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

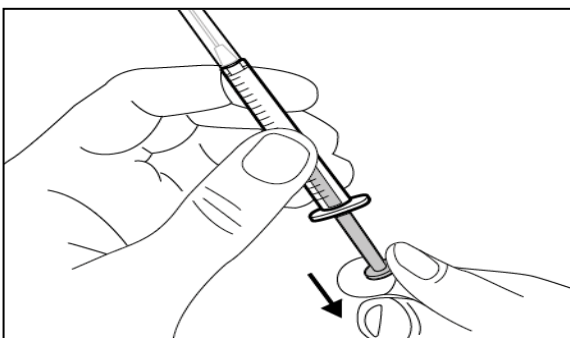


- Nettoyez l'extrémité supérieure du bouchon du ou des flacons avec une compresse alcoolisée.

Étape 2 : Fixez l'aiguille de transfert avec filtre à la seringue

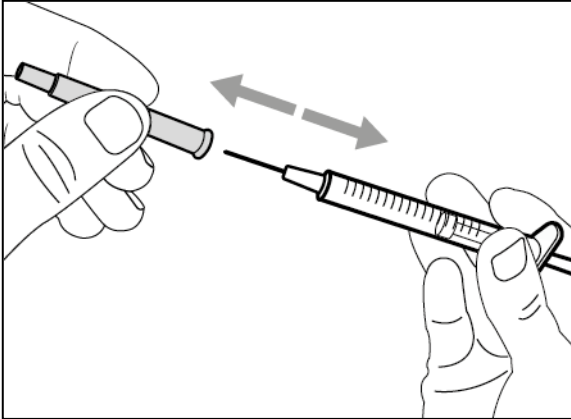


- **Poussez et tournez l'aiguille de transfert avec filtre dans le sens des aiguilles d'une montre** sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.



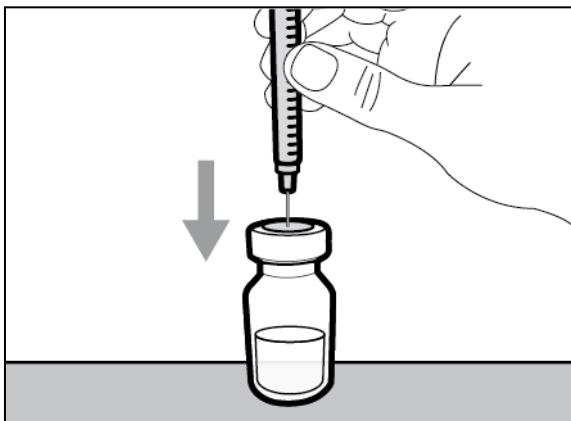
- Tirez lentement le piston et aspirez dans la seringue un volume d'air égal à la dose prescrite.

Étape 3 : Retirez le capuchon de l'aiguille de transfert

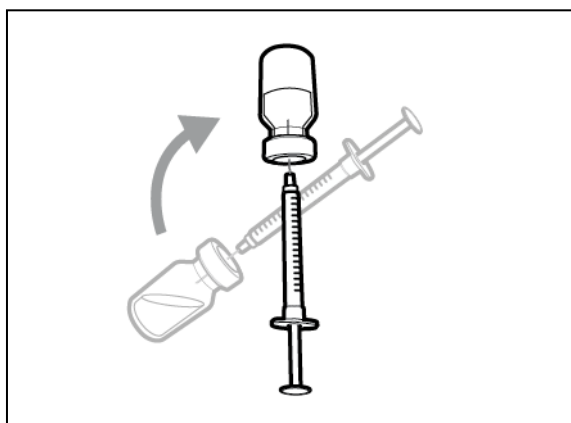


- Tenez la seringue par le corps, en maintenant l'aiguille de transfert pointée vers le haut.
- Tirez doucement le capuchon de l'aiguille de transfert de façon rectiligne en direction opposée de votre corps. **Ne jetez pas le capuchon. Placez le capuchon de l'aiguille de transfert sur une surface propre et plane.** Vous aurez besoin de replacer le capuchon sur l'aiguille de transfert après avoir transféré le médicament.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille et ne la placez pas sur une surface après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.

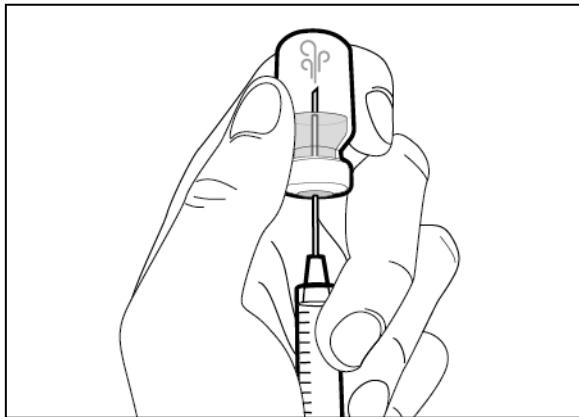
Étape 4 : Injectez l'air dans le flacon



- Gardez le flacon sur la surface de travail plane et insérez l'aiguille de transfert et la seringue verticalement vers le bas au **centre** du bouchon du flacon.

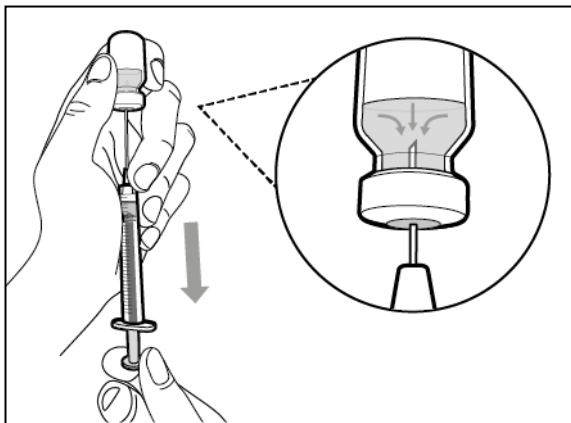


- Gardez l'aiguille dans le flacon et retournez le flacon à l'envers.



- L'aiguille pointant maintenant vers le haut, poussez le piston pour injecter l'air de la seringue **au-dessus du niveau de la solution médicamenteuse**.
- Gardez votre doigt appuyé sur le piston de la seringue.
- **N'injectez pas** d'air dans la solution médicamenteuse, car cela pourrait créer des bulles d'air ou de la mousse dans le médicament.

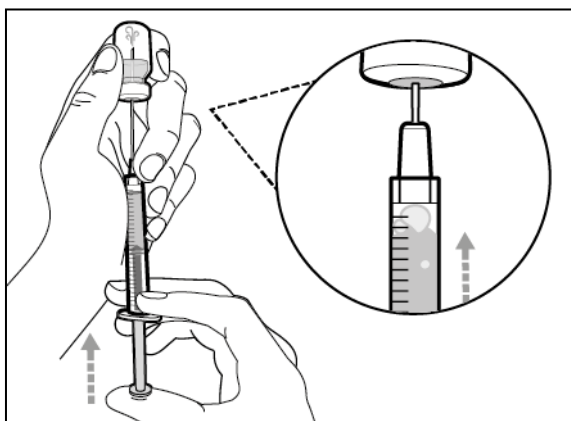
Étape 5 : Transférez le médicament dans la seringue



- Glissez la pointe de l'aiguille vers le bas afin qu'elle se trouve **dans la solution médicamenteuse**.
- Tirez **lentement** le piston pour éviter la formation de bulles d'air ou de mousse. Remplir la seringue avec une quantité de médicament supérieure à celle nécessaire pour la dose prescrite.
- Prenez garde de ne pas tirer le piston hors du corps de la seringue.

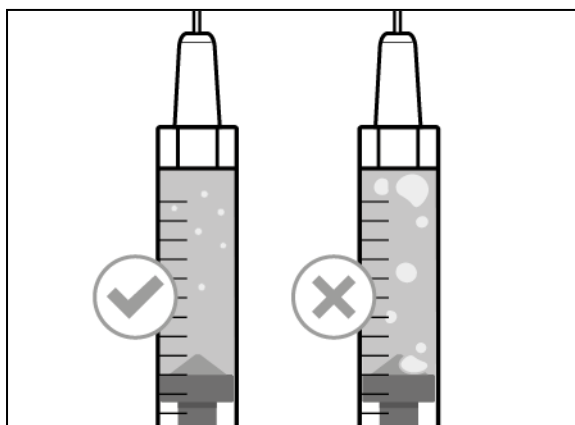
Important : Si la dose prescrite est supérieure à la quantité de médicament dans le flacon, **prélevez tout le médicament présent dans le flacon** et reportez-vous maintenant à la section « **Combiner des flacons** ».

Étape 6 : Éliminer les bulles d'air



- Gardez l'aiguille dans le flacon et vérifiez la présence éventuelle de grosses bulles d'air dans la seringue. Une grosse bulle d'air peut réduire la dose que vous recevez.
- **Éliminez les bulles d'air les plus grosses en tapotant** doucement le corps de la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles d'air remontent en haut de la seringue. Déplacez la

pointe de l'aiguille **au-dessus du niveau de la solution médicamenteuse** et poussez lentement le piston afin d'évacuer les bulles d'air hors de la seringue.



- Si la quantité de médicament dans la seringue est désormais équivalente ou inférieure à la dose prescrite, déplacez la pointe de l'aiguille **dans la solution médicamenteuse** et **tirez** lentement le piston jusqu'à ce que vous aspiriez une quantité de médicament **supérieure** à celle nécessaire à la **dose prescrite**.
- Prenez garde de ne pas tirer le piston hors du corps de la seringue.
- Répétez les étapes ci-dessus jusqu'à ce que vous ayez retiré les bulles d'air les plus grosses.

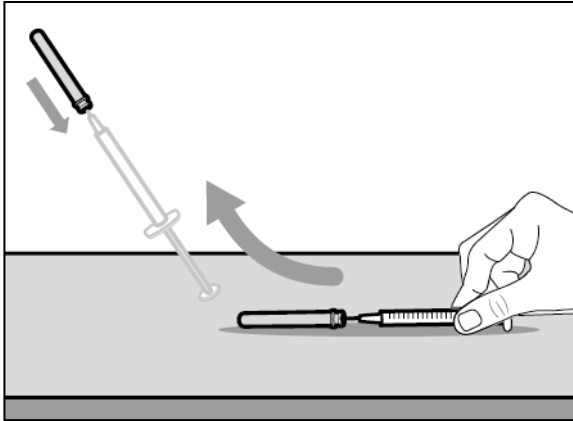
Remarque : Assurez-vous qu'une quantité suffisante de médicament se trouve dans la seringue pour administrer votre dose avant de passer à l'étape suivante. Si vous ne pouvez pas prélever tout le médicament, retournez le flacon verticalement pour atteindre la quantité restante.



N'utilisez pas l'aiguille de transfert pour injecter le médicament, car cela pourrait provoquer une douleur et un saignement.

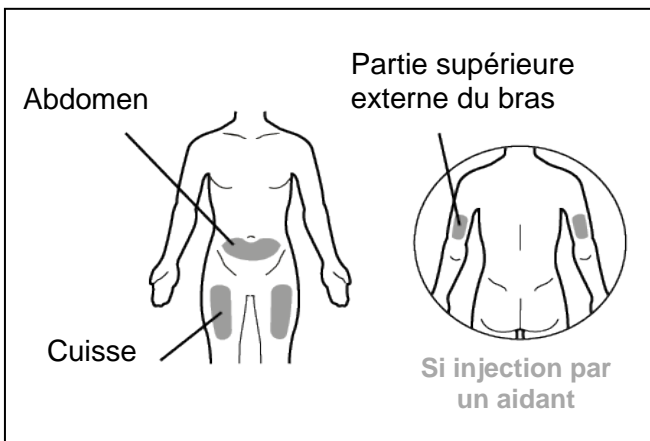
2. INJECTION

Étape 7 : Remplacez le capuchon sur l'aiguille de transfert



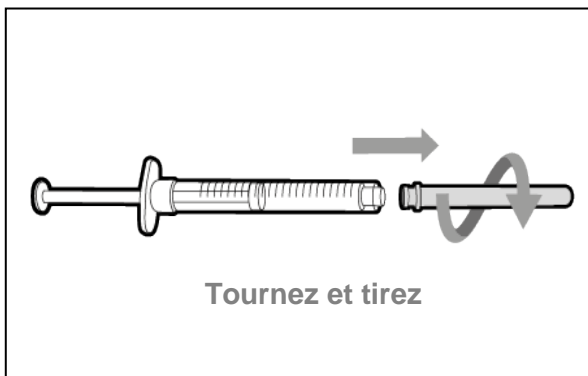
- Retirez la seringue et l'aiguille de transfert du flacon.
- **En utilisant une seule main, glissez l'aiguille de transfert dans le capuchon et positionnez-le vers le haut** pour recouvrir l'aiguille.
- Lorsque l'aiguille est recouverte, poussez le capuchon de l'aiguille de transfert vers la seringue pour le fixer correctement avec **une seule main**, afin d'éviter de vous blesser accidentellement avec l'aiguille.

Étape 8 : Nettoyez le site d'injection



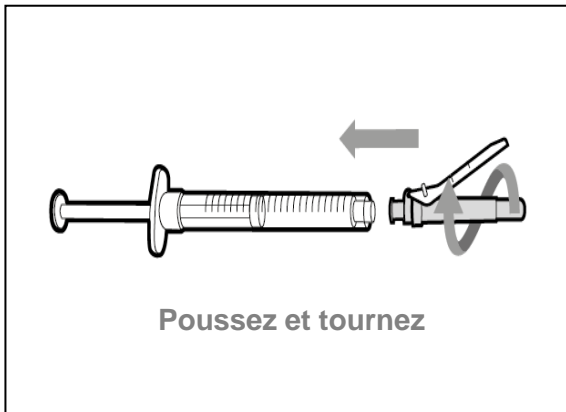
- Sélectionnez et **nettoyez** le site d'injection avec une compresse alcoolisée.

Étape 9 : Retirez l'aiguille de transfert



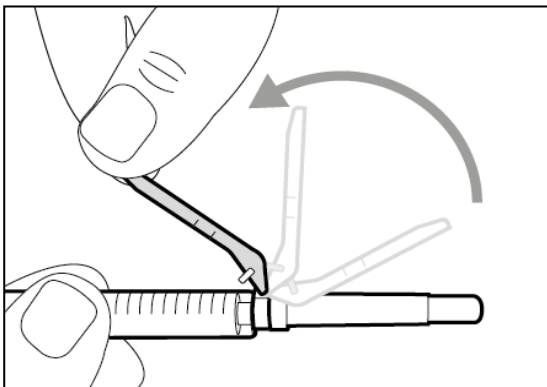
- Retirez l'aiguille de transfert de la seringue en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et en tirant doucement.
- Jetez l'aiguille de transfert usagée dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

Étape 10 : Fixez l'aiguille d'injection à la seringue



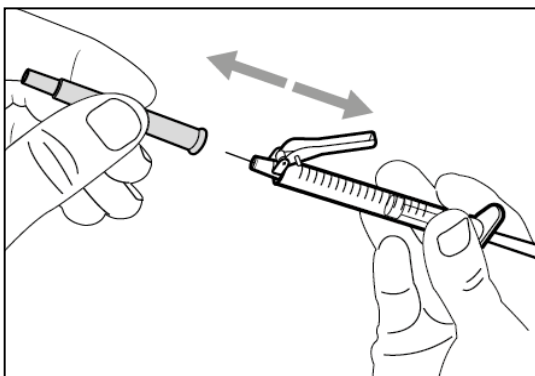
- Poussez et tournez l'aiguille d'injection dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit convenablement fixée.

Étape 11 : Déplacez le dispositif de sécurité



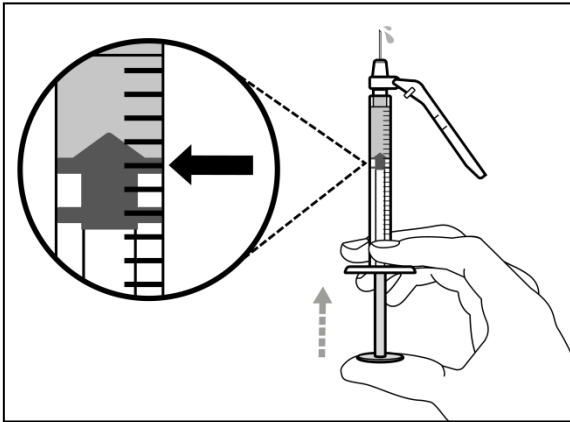
- Enlevez le dispositif de sécurité de l'aiguille en le faisant basculer **vers** le corps de la seringue.

Étape 12 : Retirez le capuchon de l'aiguille d'injection



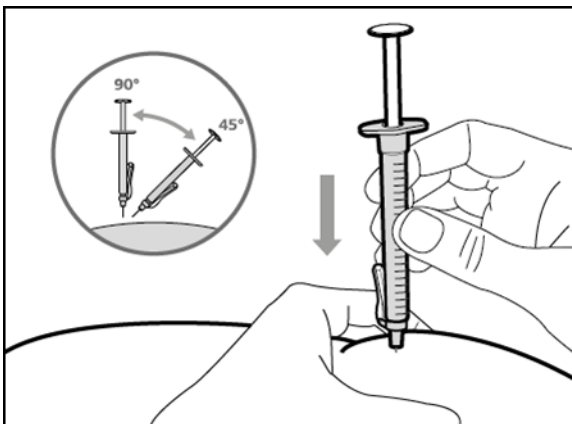
- Tirez **doucement** le capuchon de l'aiguille d'injection en direction opposée à la seringue.
- Jetez le capuchon dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille et veillez à ce qu'elle ne touche aucune surface.
- Après le retrait du capuchon de l'aiguille d'injection, le médicament dans la seringue doit être injecté dans les 5 minutes.

Étape 13 : Réglez le piston à la dose prescrite



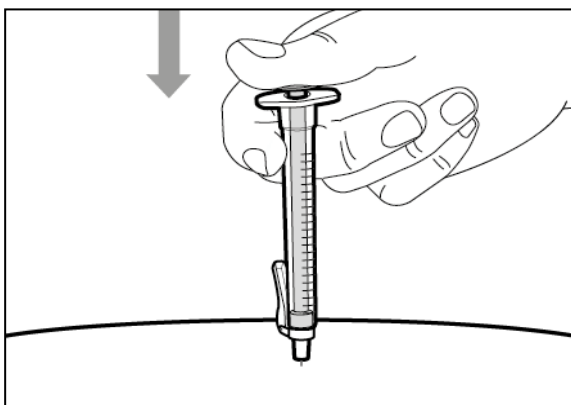
- Tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut et poussez lentement le piston jusqu'à la dose prescrite.
- **Vérifiez la dose**, assurez-vous que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation de la dose prescrite sur la seringue.

Étape 14 : Injection sous-cutanée (sous la peau)



- Pincez le site d'injection sélectionné et insérez entièrement l'aiguille selon un **angle de 45 ° à 90 °** avec un geste ferme et rapide. **Ne tenez pas** ou **ne poussez pas** le piston lors de l'insertion de l'aiguille.
- Maintenez la position de la seringue et relâchez le site d'injection pincé.

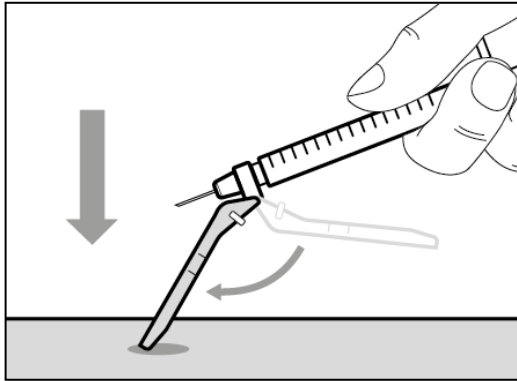
Étape 15 : Injectez le médicament



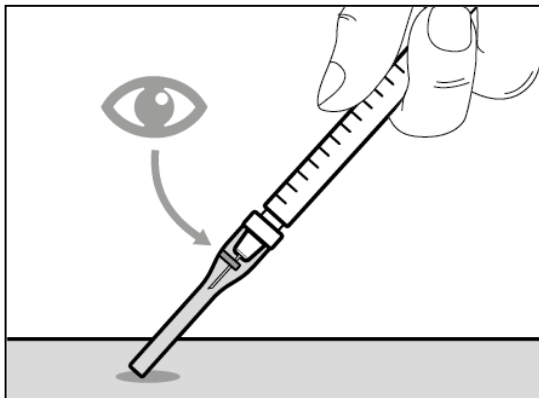
- Injectez lentement tout le médicament en poussant doucement le piston sur tout son trajet.
- Retirez l'aiguille et la seringue du site d'injection selon le même angle que celui utilisé pour l'insertion.

3. ELIMINATION DES DECHETS

Étape 16 : Recouvrez l'aiguille avec le dispositif de sécurité

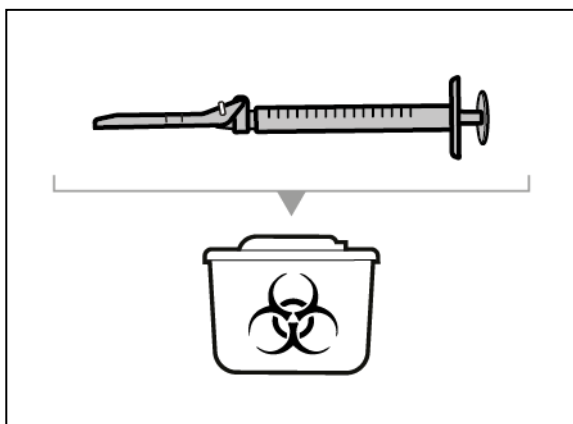


- Déplacez le dispositif de sécurité vers l'avant selon un angle de 90 °, en l'éloignant du corps de la seringue.
- **En maintenant la seringue d'une main, appuyez le dispositif de sécurité vers le bas** contre une surface plane, avec un mouvement ferme et rapide, jusqu'à ce que vous entendiez un déclic.



- Si vous n'entendez pas de déclic, vérifiez visuellement que l'aiguille soit entièrement recouverte par le dispositif de sécurité.
- Gardez toujours vos doigts derrière le dispositif de sécurité et à distance de l'aiguille.
- **Ne pas** détacher l'aiguille d'injection.

Étape 17 : Jetez la seringue et l'aiguille.

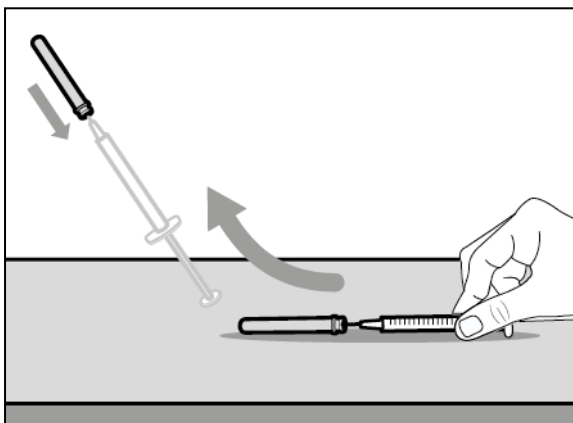


- Placez vos aiguilles et seringues usagées dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants immédiatement après utilisation. Pour des informations complémentaires, veuillez vous référer à la section « Élimination du médicament et du matériel ».
- **N'essayez pas** de retirer l'aiguille d'injection usagée de la seringue usagée.
- **Ne pas replacer le capuchon** sur l'aiguille d'injection.
- **Important** : Le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants doit toujours être gardé hors de la portée des enfants.
- Jetez les capuchons, flacon(s), aiguilles et seringues usagés dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

Combiner des flacons

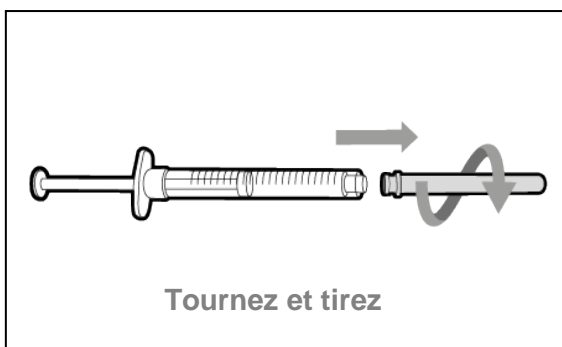
Si vous avez besoin d'utiliser plusieurs flacons pour obtenir la dose prescrite, suivez ces étapes après avoir prélevé le médicament dans le premier flacon :

Étape A. Remplacez le capuchon de l'aiguille de transfert



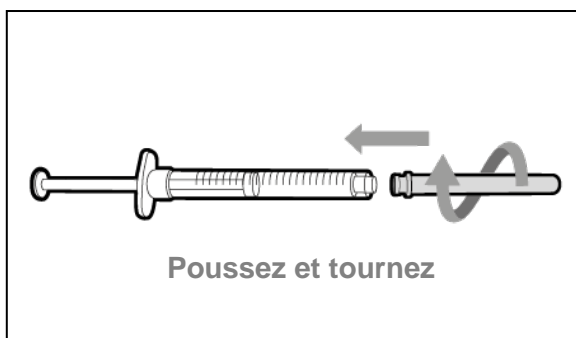
- Retirez la seringue et l'aiguille de transfert du premier flacon.
- **En utilisant une seule main**, glissez l'aiguille de transfert dans le capuchon et **positionnez-le vers le haut** pour recouvrir l'aiguille.
- **Lorsque** l'aiguille est recouverte, poussez le capuchon de l'aiguille de transfert vers la seringue pour le fixer correctement **d'une main**, afin d'éviter de vous blesser accidentellement avec l'aiguille.

Étape B. Retirez l'aiguille de transfert



- Retirez l'aiguille de transfert de la seringue en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et en tirant doucement.
- Jetez l'aiguille de transfert usagée dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

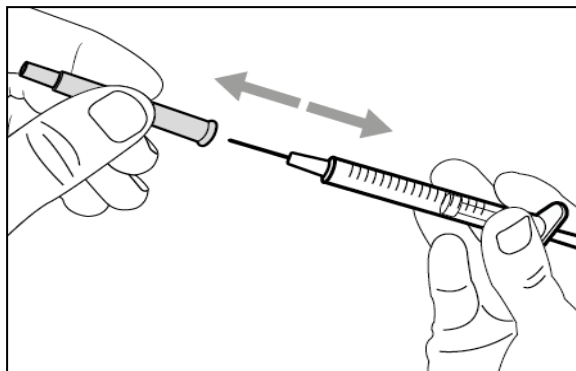
Étape C. Fixez une nouvelle aiguille de transfert avec filtre à la seringue



Remarque : Vous devez utiliser une nouvelle aiguille de transfert avec filtre à chaque fois que vous prélevez de la solution médicamenteuse dans un nouveau flacon.

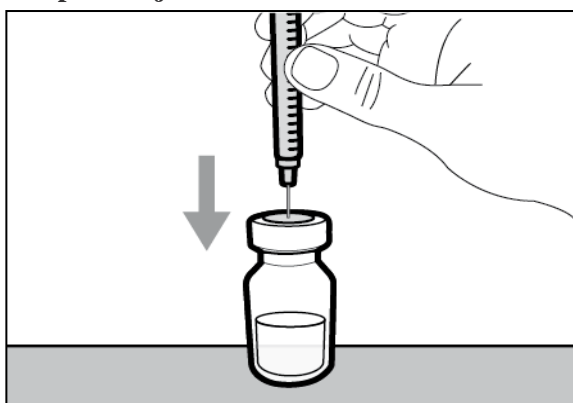
- Poussez et tournez une **nouvelle** aiguille de transfert dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.
- Tirez lentement le piston et aspirez une certaine quantité d'air dans la seringue.

Étape D. Retirez le capuchon de l'aiguille de transfert

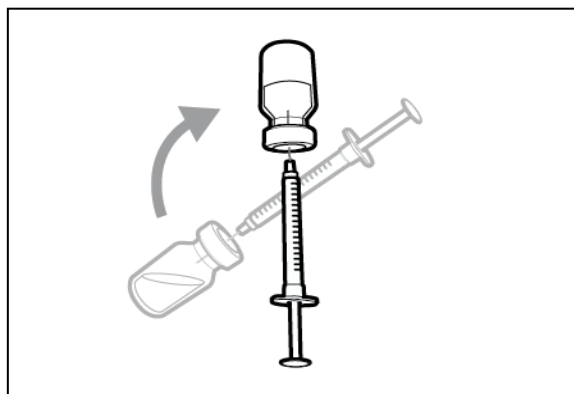


- Maintenez la seringue par le corps, l'aiguille de transfert étant pointée vers le haut.
- Tirez doucement le capuchon de l'aiguille de transfert de façon rectiligne en direction opposée de votre corps. **Ne jetez pas le capuchon.** Vous devrez replacer le capuchon sur l'aiguille de transfert après avoir prélevé le médicament.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille.

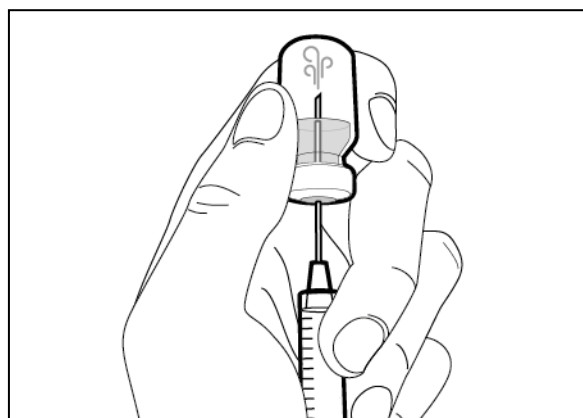
Étape E. Injectez de l'air dans le flacon



- Placez le nouveau flacon sur la surface de travail plane, et insérez la nouvelle aiguille de transfert et la seringue verticalement vers le bas au **centre** du bouchon du flacon.

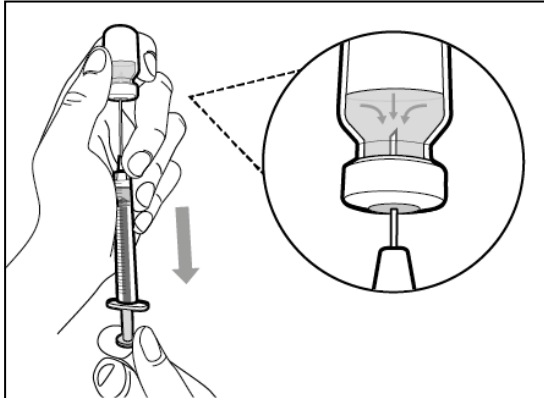


- Gardez l'aiguille de transfert dans le flacon et retournez le flacon à l'envers.



- L'aiguille pointant maintenant vers le haut, injectez l'air de la seringue **au-dessus du niveau de la solution médicamenteuse.**
- Gardez votre doigt appuyé sur le piston de la seringue.
- **N'injectez pas** d'air dans la solution médicamenteuse, car cela pourrait créer des bulles d'air ou de la mousse dans le médicament.

Étape F. Transférez le médicament dans la seringue



- Glissez la pointe de l'aiguille vers le bas afin qu'elle se trouve **dans la solution médicamenteuse**.
- Tirez **lentement** le piston pour éviter la formation de bulles d'air ou de mousse. Remplir le corps de la seringue avec une quantité de médicaments supérieure à celle nécessaire pour la dose prescrite.
- Prenez garde de ne pas tirer le piston hors du corps de la seringue.

Remarque : Assurez-vous qu'une quantité suffisante de médicament se trouve dans la seringue pour administrer votre dose avant de passer aux étapes suivantes. Si vous ne pouvez pas prélever tout le médicament, retournez le flacon verticalement pour atteindre la quantité restante.

! **N'utilisez pas** l'aiguille de transfert pour injecter le médicament, car cela pourrait provoquer une douleur et un saignement.

Répétez les étapes A à F avec chaque flacon supplémentaire jusqu'à ce que vous disposiez d'une quantité supérieure à la dose prescrite. Lorsque cette procédure est achevée, gardez l'aiguille de transfert insérée dans le flacon et retournez à l'Étape 6. Procédez aux étapes suivantes.

Notice : Information de l'utilisateur

Hemlibra 150 mg/mL solution injectable emicizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, votre médecin vous remettra une carte patient, qui comporte des informations de sécurité importantes que vous devez connaître. Conservez cette carte avec vous en permanence.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Hemlibra et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hemlibra
3. Comment utiliser Hemlibra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hemlibra
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions d'utilisation

1. Qu'est-ce qu'Hemlibra et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Hemlibra

Hemlibra contient une substance active appelée « emicizumab ». Cette substance appartient à un groupe de médicaments dénommés « anticorps monoclonaux ». Les anticorps monoclonaux sont un type de protéines qui reconnaissent et se lient à une cible spécifique dans l'organisme.

Dans quels cas Hemlibra est-il utilisé

Hemlibra est un médicament utilisé pour traiter les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :

- avec inhibiteurs anti-FVIII
- sans inhibiteur anti-FVIII qui ont :
 - une forme sévère (taux sanguin de FVIII inférieur à 1 %)
 - une forme modérée (taux sanguin de FVIII compris entre 1 % et 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère.

L'hémophilie A est une maladie héréditaire due à un déficit en facteur VIII, une substance essentielle à la coagulation du sang et à l'arrêt des saignements.

Ce médicament prévient les saignements et réduit les épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes de cette maladie.

Certains patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des inhibiteurs anti-facteur VIII (anticorps dirigés contre le facteur VIII) qui empêchent le FVIII de remplacement de fonctionner.

Mode d'action d'Hemlibra

Hemlibra rétablit la fonction du facteur VIII activé manquant nécessaire à une coagulation sanguine efficace. Sa structure étant différente de celle du facteur VIII, Hemlibra n'est pas affecté par les inhibiteurs du facteur VIII.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hemlibra

N'utilisez jamais Hemlibra

- Si vous êtes allergique à l'emicizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Hemlibra.

Avertissements et précautions

Avant de débiter un traitement par Hemlibra, il est très important de parler avec votre médecin de l'utilisation des « agents by-passants » (médicaments facilitant la coagulation du sang mais fonctionnant différemment du facteur VIII), **car le traitement par ces agents by-passants peut nécessiter d'être modifié lors du traitement par Hemlibra.** Les exemples d'agents by-passants comprennent : le « concentré de facteurs du complexe prothrombique activé » (aPCC) et le « FVIIa recombinant » (rFVIIa). Des effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital peuvent survenir lorsque l'aPCC est utilisé chez des patients traités également par Hemlibra :

Effets indésirables potentiellement graves lors de l'utilisation de l'aPCC au cours du traitement par Hemlibra

- **Microangiopathie thrombotique (maladie entraînant une obstruction des petits vaisseaux sanguins)**
 - Il s'agit d'une affection grave pouvant engager le pronostic vital.
 - Lorsque les personnes présentent cette affection, la paroi des petits vaisseaux sanguins peut être endommagée et des caillots sanguins peuvent s'y développer. Dans certains cas, cette affection peut entraîner des atteintes au niveau des reins et d'autres organes.
 - Soyez vigilants si vous présentez un risque élevé de développer cette affection (si vous avez déjà eu une microangiopathie thrombotique ou si un membre de votre famille en a présenté), ou si vous prenez des médicaments qui en augmentent le risque, tels que ciclosporine, quinine, ou tacrolimus.
 - Il est important de connaître les symptômes de la microangiopathie thrombotique, au cas où vous développeriez cette affection (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » pour la liste des symptômes).

Arrêtez d'utiliser Hemlibra et l'aPCC et avertissez immédiatement un médecin si vous-même ou votre aidant observez un symptôme quelconque de microangiopathie thrombotique.

- **Événements thromboemboliques (caillots sanguins)**
 - Dans de rares cas, un caillot sanguin peut se former à l'intérieur des vaisseaux et les obstruer, engageant ainsi le pronostic vital.
 - Il est important de connaître les symptômes provoqués par ces caillots sanguins, lorsqu'ils se forment à l'intérieur des vaisseaux (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » pour la liste des symptômes).

Arrêtez d'utiliser Hemlibra et l'aPCC et avertissez immédiatement un médecin si vous-même ou votre aidant observez un symptôme quelconque susceptible d'être provoqué par des caillots dans les vaisseaux sanguins.

Autres informations importantes concernant Hemlibra

- **Formation d'anticorps (immunogénicité)**
 - Vous remarquerez peut-être que les saignements ne sont pas contrôlés avec la dose prescrite de ce médicament. Cela pourrait être dû au développement d'anticorps contre ce médicament.

Contactez immédiatement un médecin si vous ou votre aidant constatez une augmentation des saignements. Votre médecin peut décider de changer votre traitement si ce médicament cesse d'être efficace.

Nourrissons de moins de 1 an

Chez les nourrissons de moins d'un an, le système sanguin est en cours de développement. Si votre nourrisson a moins d'un an, votre médecin ne pourra vous prescrire Hemlibra qu'après avoir pesé attentivement les avantages et les risques attendus de l'utilisation de ce médicament.

Autres médicaments et Hemlibra

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

- Utilisation d'un agent by-passant pendant le traitement par Hemlibra
 - **Avant de commencer à utiliser Hemlibra, veuillez discuter avec votre médecin et suivre soigneusement ses instructions sur l'utilisation d'un agent by-passant ainsi que la dose et le schéma que vous devez utiliser.** Hemlibra augmente la capacité de votre sang à coaguler. Par conséquent, la dose de l'agent by-passant nécessaire pourrait être plus faible que celle que vous utilisiez avant de commencer le traitement par Hemlibra.
 - Utiliser l'aPCC **uniquement si** aucun autre traitement ne peut être utilisé. Si l'aPCC est nécessaire, avertissez votre médecin si vous pensez avoir besoin d'une dose totale supérieure à 50 unités/kg d'aPCC. Pour des informations complémentaires sur l'utilisation de l'aPCC pendant un traitement par Hemlibra, veuillez vous reporter à la rubrique 2 : « Effets indésirables potentiellement graves lors de l'utilisation de l'aPCC au cours du traitement par Hemlibra ».
 - Malgré une expérience limitée sur l'administration concomitante d'anti-fibrinolytiques et d'aPCC ou de rFVIIa chez les patients traités par Hemlibra, vous devez savoir qu'il existe une possibilité de survenue d'événements thrombotiques lors de l'utilisation d'anti-fibrinolytiques administrés par voie intraveineuse en association avec aPCC ou rFVIIa.

Surveillance et analyses biologiques

Informez votre médecin si vous utilisez Hemlibra avant d'effectuer des analyses biologiques destinées à évaluer la coagulation de votre sang. En effet, la présence d'Hemlibra dans votre sang peut interférer avec certaines de ces analyses biologiques, et entraîner des résultats inexacts.

Grossesse et allaitement

- Vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par Hemlibra, et pendant six mois après votre dernière injection d'Hemlibra.
- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin envisagera le bénéfice que vous apporterait la prise d'Hemlibra par rapport au risque pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Hemlibra

Hemlibra est présenté en flacon à usage unique, contenant une solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas d'être diluée.

Un médecin qualifié dans les soins aux patients atteints d'hémophilie mettra en place le traitement par Hemlibra. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Tenez à jour votre carnet de santé hémophilie

Chaque fois que vous utilisez Hemlibra, indiquez le nom et le numéro de lot du médicament.

Quelle est la quantité d'Hemlibra à utiliser

La dose d'Hemlibra dépend de votre poids et votre médecin calculera la quantité (en mg) et le volume correspondant de solution d'Hemlibra (en mL) à injecter.

- Dose de charge : Semaines 1 à 4 : La dose est de 3 milligrammes pour chaque kilogramme de poids corporel, injectée une fois par semaine.
- Dose d'entretien : À partir de la semaine 5 : La dose est soit de 1,5 milligrammes pour chaque kilogramme de poids corporel, injectée une fois par semaine, soit de 3 milligrammes pour chaque kilogramme de poids corporel, injectée une fois toutes les 2 semaines, soit de 6 milligrammes pour chaque kilogramme de poids corporel, injectée une fois toutes les 4 semaines.

La décision d'utiliser la dose d'entretien de 1,5 mg/kg une fois par semaine, ou de 3 mg/kg toutes les deux semaines ou de 6 mg/kg toutes les quatre semaines doit être prise lors de la consultation avec votre médecin et, le cas échéant, avec votre équipe soignante.

Des flacons de différentes concentrations d'Hemlibra (30 mg/mL et 150 mg/mL) **ne doivent pas** être combinés en une seule injection lors de la préparation du volume total à injecter.

Le volume de solution d'Hemlibra administré à chaque injection ne devra pas dépasser 2 mL.

Comment administrer Hemlibra

Si vous vous auto-injectez Hemlibra, ou si votre aidant vous l'injecte, vous ou votre aidant devez lire et suivre attentivement les instructions de la rubrique 7, « Instructions d'utilisation ».

- Hemlibra est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment injecter Hemlibra.
- Lorsque vous aurez été formé, vous devriez être capable de vous injecter ce médicament à domicile, par vous-même ou avec l'aide d'un aidant.
- Pour insérer correctement l'aiguille sous la peau, pincer un pli de peau souple au niveau du site d'injection propre avec votre main libre. Pincer la peau est important pour s'assurer que vous injectez le produit sous la peau (dans le tissu graisseux), et non dans une couche plus profonde (dans le muscle). Une injection dans un muscle pourrait être désagréable.
- Préparez et pratiquez l'injection dans des conditions aseptiques. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnera des informations complémentaires.

Où injecter Hemlibra

- Votre médecin vous montrera les régions du corps adaptées à l'injection d'Hemlibra.
- Les endroits recommandés pour effectuer une injection sont les suivants : la partie antérieure de la taille (partie inférieure de l'abdomen), parties supérieures externes des bras, et faces avant des cuisses. Utilisez uniquement les endroits recommandés pour l'injection.
- À chaque injection, utilisez une région différente de celle que vous avez utilisée la fois précédente.
- N'effectuez pas d'injection à l'endroit où la peau est rouge, présente un hématome, est sensible au toucher, indurée ou dans les zones présentant des grains de beauté ou des cicatrices.
- Pendant le traitement par Hemlibra, tout autre médicament injecté sous la peau doit être administré dans une zone différente.

Utilisation des seringues et des aiguilles

- Une seringue, une aiguille de transfert avec un filtre de 5 micromètres et une aiguille d'injection sont utilisées pour prélever la solution d'Hemlibra du flacon dans la seringue et pour l'injecter sous la peau.
- Les seringues, les aiguilles de transfert avec filtre et les aiguilles d'injection ne sont pas fournies dans ce conditionnement. Pour des informations complémentaires, veuillez vous reporter à la rubrique 6 « Matériel nécessaire pour l'administration d'Hemlibra, non contenu dans ce conditionnement ».
- Assurez-vous d'utiliser une nouvelle aiguille d'injection pour chaque injection, et de l'éliminer après utilisation.
- Une seringue de 1 mL doit être utilisée pour une injection d'un volume maximal de 1 mL de solution d'Hemlibra.
- Une seringue de 2 à 3 mL doit être utilisée pour une injection d'un volume de solution d'Hemlibra supérieur à 1 mL, et jusqu'à 2 mL maximum.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Hemlibra peut être utilisé chez les adolescents et les enfants de tout âge.

- Un enfant peut s'auto-injecter le médicament à condition que le médecin prescripteur et le parent ou l'aidant de l'enfant soient d'accord. L'auto-injection chez les enfants âgés de moins de 7 ans n'est pas recommandée.

Si vous avez utilisé plus d’Hemlibra que vous n’auriez dû

Si vous avez utilisé plus d’Hemlibra que vous êtes supposé(e) le faire, avertissez immédiatement votre médecin. En effet, vous êtes exposé(e) au risque de développer des effets indésirables, notamment la formation de caillots sanguins. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, et vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous avez oublié une injection d’Hemlibra

- Si vous avez oublié votre injection programmée, injectez la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Continuez ensuite à injecter le médicament selon le programme établi. N’injectez pas deux doses le même jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez d’utiliser Hemlibra

N’interrompez pas l’utilisation d’Hemlibra sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d’utiliser Hemlibra, vous pourriez ne plus être protégé(e) contre les saignements.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves liés à l’utilisation de l’aPCC pendant un traitement par Hemlibra

Arrêtez d’utiliser Hemlibra et l’aPCC et avertissez immédiatement un médecin si vous-même ou votre aidant observez l’un des effets indésirables suivants :

- **Microangiopathie thrombotique (maladie entraînant une obstruction des petits vaisseaux sanguins) :**
 - confusion, faiblesse, gonflement des bras et des jambes, jaunissement de la peau et des yeux, douleur vague au niveau du ventre (abdomen) ou du dos, mal au cœur (nausées), vomissements ou diminution de la quantité d’urine – ces symptômes peuvent être des signes d’une microangiopathie thrombotique.
- **Événements thromboemboliques (caillots sanguins) :**
 - gonflement, chaleur, douleur ou rougeur – ces symptômes peuvent être les signes de la présence d’un caillot sanguin dans une veine à proximité de la surface de la peau.
 - maux de tête, engourdissement du visage, douleur ou gonflement au niveau des yeux ou altération de la vision – ces symptômes peuvent être les signes de la présence d’un caillot sanguin dans une veine située derrière votre œil.
 - noircissement de la peau – ce symptôme peut être le signe d’une lésion sévère du tissu cutané.

Autres effets indésirables liés à l'utilisation d'Hemlibra

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- réaction dans la zone où l'injection a été réalisée (rougeur, démangeaisons, douleur)
- maux de tête
- douleurs articulaires

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- fièvre
- douleurs musculaires
- diarrhée
- éruption cutanée avec démangeaisons ou urticaire
- éruption cutanée

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- microangiopathie thrombotique (maladie entraînant une obstruction des petits vaisseaux sanguins)
- caillot sanguin dans une veine située derrière votre œil (thrombose du sinus caverneux)
- lésion sévère de la peau (nécrose cutanée)
- caillot sanguin dans une veine située à la surface de la peau (thrombophlébite superficielle)
- gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge et/ou difficultés à avaler, ou urticaire, accompagnés de difficultés respiratoires, évocateurs d'un angioedème (œdème de Quincke)
- perte d'efficacité ou diminution de la réponse au traitement

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** figurant dans l'[Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hemlibra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le médicament dans son conditionnement d'origine à l'abri de la lumière.

Une fois sortis du réfrigérateur, les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante (température inférieure à 30 °C) pendant une durée maximale de 7 jours. Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être remis au réfrigérateur. La durée cumulée totale pendant laquelle le médicament est conservé à température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.

Jetez les flacons qui ont été conservés à température ambiante pendant plus de 7 jours ou qui ont été exposés à des températures supérieures à 30°C.

Lorsque le médicament a été transféré du flacon dans la seringue, Hemlibra doit être utilisé immédiatement. Ne pas réfrigérer la solution dans la seringue.

Avant d'utiliser ce médicament, vérifiez que la solution ne contient pas de particules ou ne présente pas de changement de couleur. La solution doit être incolore à légèrement jaune. Ne pas utiliser ce médicament si le médicament est trouble, d'une couleur différente ou s'il contient des particules visibles.

Éliminez toute solution non utilisée de manière appropriée. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hemlibra

- La substance active est l'emicizumab. Chaque flacon d'Hemlibra contient 60 mg (0,4 mL à une concentration de 150 mg/mL), 105 mg (0,7 mL à une concentration de 150 mg/mL), 150 mg (1 mL à une concentration de 150 mg/mL) ou 300 mg (2 mL à une concentration de 150 mg/mL) d'emicizumab.
- Les autres composants sont la L-arginine, la L-histidine, l'acide L-aspartique, le poloxamère 188 et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Hemlibra et contenu de l'emballage extérieur

Hemlibra est une solution injectable. Hemlibra est un liquide incolore à légèrement jaune.

Chaque boîte d'Hemlibra contient 1 flacon de verre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Matériel nécessaire pour l'administration d'Hemlibra, non contenu dans ce conditionnement

Une seringue, une aiguille de transfert et une aiguille d'injection sont nécessaires pour prélever la solution d'Hemlibra du flacon dans une seringue et l'injecter sous la peau (voir rubrique 7, « Instructions d'utilisation »).

Seringues

- **Seringue de 1 mL** : Seringue de polypropylène ou de polycarbonate transparente munie d'une extrémité Luer-lock, portant des graduations de 0,01 mL **ou**
- **Seringue de 2 à 3 mL** : Seringue de polypropylène ou de polycarbonate transparente munie d'une extrémité Luer-lock, portant des graduations de 0,1 mL.

Aiguilles

- **Aiguille de transfert avec filtre** : En acier inoxydable, munie d'une connexion Luer-lock, de calibre 18 G, d'une longueur de 35 mm (1½"), contenant un filtre de 5 micromètres et de préférence à extrémité semi-émoussée **et**
- **Aiguille d'injection** : Acier inoxydable avec une connexion Luer-lock, de calibre 26 G (intervalle accepté : 25-27 gauge), d'une longueur de préférence de 9 mm (3/8") ou maximale de 13 mm (½"), comprenant de préférence un dispositif de sécurité.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tél. : +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tél. : +49 (0) 7624 140

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tél. : + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Roche Austria GmbH
Tél. : +43 (0) 1 27739

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél. : +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tél. : +385 1 4722 333

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Roche S.p.A.
Tél. : +39 - 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tél. : +371 - 6 7039831

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tél. : +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

7. Instructions d'utilisation

Aiguille de transfert avec filtre (Pour le prélèvement d'HEMLIBRA du flacon à la seringue)



Instructions d'utilisation
Hemlibra
Solution injectable
Flacon(s) de dose unitaire

Vous devez lire, comprendre et suivre les instructions d'utilisation avant d'injecter Hemlibra. Un professionnel de santé doit vous montrer comment préparer, prélever et injecter correctement Hemlibra avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois. Si vous avez des questions, veuillez demander conseil à un professionnel de santé.

Informations importantes :

- **Ne pas** s'auto-injecter ou injecter le médicament à quelqu'un d'autre avant qu'un professionnel de santé ne vous ait montré comment le faire.
- Vérifiez le nom Hemlibra sur la boîte et sur l'étiquette du flacon.
- Avant l'ouverture du flacon, veuillez lire l'étiquette du flacon afin de vous assurer que vous avez le bon dosage pour vous administrer la dose prescrite. Vous pouvez avoir besoin de plusieurs flacons pour vous administrer la dose prescrite.
- Vérifiez la date de péremption imprimée sur la boîte et sur l'étiquette du flacon. **N'utilisez pas** le produit si la date de péremption est dépassée.
- **Utilisez le flacon une seule fois.** Après que vous aurez injecté la dose, jetez toute solution d'Hemlibra non utilisée dans le flacon. Ne conservez pas le médicament non utilisé dans le flacon pour une utilisation ultérieure.
- **N'utilisez que les seringues, les aiguilles de transfert et les aiguilles d'injection que votre médecin vous aura prescrites.**
- **N'utilisez les seringues, les aiguilles de transfert et les aiguilles d'injection qu'une seule fois. Jetez les seringues et les aiguilles utilisées.**
- Si la dose prescrite nécessite un volume supérieur à 2 mL, vous devrez effectuer plusieurs injections sous-cutanées d'Hemlibra ; veuillez contacter un professionnel de santé pour des instructions appropriées concernant les injections.
- Vous devez injecter Hemlibra uniquement sous la peau.

Conservation des flacons d'Hemlibra, des aiguilles et des seringues :

- Conserver le flacon dans son conditionnement d'origine pour protéger le médicament de la lumière.
- Conservez les flacons, les aiguilles et les seringues hors de la vue et de la portée des enfants. Conserver le flacon au réfrigérateur.
- **Ne pas** congeler.
- **Ne pas** agiter le flacon.
- Retirez le flacon du réfrigérateur 15 minutes avant utilisation, et laissez-le atteindre la température ambiante (inférieure à 30°C) avant de préparer une injection.
- Une fois sorti du réfrigérateur, le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante pendant une durée maximale de 7 jours. Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être replacés dans le réfrigérateur. La durée cumulée totale hors du réfrigérateur et à température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.
- Jetez les flacons qui ont été conservés à température ambiante pendant plus de 7 jours ou qui ont été exposés à des températures supérieures à 30°C.
- Conserver l'aiguille de transfert, l'aiguille injection et la seringue sèches.

Inspection du médicament et du matériel :

- Réunissez tout le matériel indiqué ci-dessous pour préparer et réaliser votre injection.
- **Vérifiez** la date de péremption figurant sur la boîte, sur l'étiquette du flacon et sur le matériel indiqué ci-dessous. **N'utilisez pas** le médicament et le matériel si la date de péremption est dépassée.
- **N'utilisez pas** le flacon si :
 - Le médicament est trouble ou coloré.
 - Le médicament contient des particules.
 - La capsule recouvrant le bouchon n'est pas présente.
- Inspectez le matériel afin de vérifier qu'il n'est pas endommagé. **N'utilisez pas** le matériel s'il semble endommagé ou s'il est tombé.
- Placez le matériel sur une surface de travail plane, propre et bien éclairée.

MATÉRIEL INCLUS DANS LA BOÎTE :

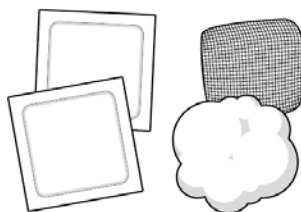


- **Flacon contenant le médicament**

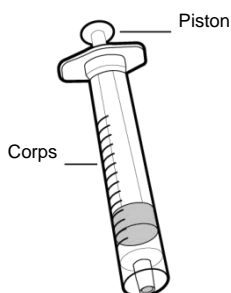


- **Instructions d'utilisation d'HEMLIBRA**

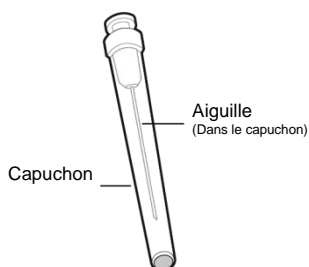
MATÉRIEL NON INCLUS DANS LA BOÎTE :



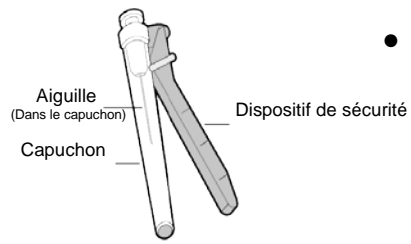
- **Compresses alcoolisées**
Remarque : Si vous avez besoin d'utiliser plusieurs flacons pour injecter la dose prescrite, vous devez utiliser une nouvelle compresse alcoolisée pour chaque flacon.
- **Gaze**
- **Coton**



- **Seringue**
Remarque : Pour une injection d'un volume maximal de 1 mL, utilisez une **seringue de 1 mL**.
Pour une injection d'un volume compris entre 1 mL et 2 mL, utilisez une **seringue de 2 mL ou de 3 mL**.



- **Aiguille de transfert de 18 G avec filtre de 5 micromètres**
Remarque : Si vous avez besoin d'utiliser plusieurs flacons pour injecter la dose prescrite, vous devez utiliser une nouvelle aiguille de transfert pour chaque flacon.
N'utilisez pas l'aiguille de transfert pour injecter le médicament.



- **Aiguille d'injection de 26 G avec dispositif de sécurité**
N'utilisez pas l'aiguille d'injection pour prélever le médicament dans le flacon.



- **Collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants**

Soyez prêt(e) :

- Avant utilisation du médicament, laissez le ou les flacons réchauffer à température ambiante pendant environ 15 minutes sur une surface plane et propre, à l'abri de la lumière directe du soleil.
- Ne pas réchauffer le flacon par un autre moyen.
- **Lavez-vous les mains** à l'eau et au savon.



Figure A

Sélection et préparation d'un site d'injection :

- Nettoyez le site d'injection choisi en utilisant une compresse alcoolisée.
- Laissez la peau sécher pendant environ 10 secondes. Ne touchez pas, n'éventez pas ou ne soufflez pas sur la surface nettoyée avant l'injection.

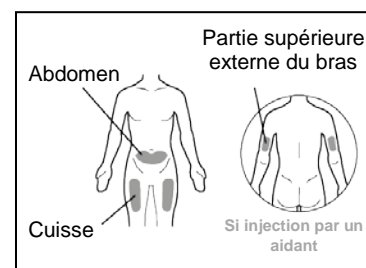


Figure B

Pour l'injection, vous pouvez utiliser :

- Votre cuisse (partie avant et milieu).
- La zone de l'estomac (abdomen), exceptée la zone de 5 cm autour du nombril.
- La partie supérieure et externe du bras (uniquement si un aidant réalise l'injection).
- Vous devez utiliser un site d'injection différent à chaque injection, distant d'au moins 2,5 cm de la zone que vous avez utilisée lors de l'injection précédente.
- Ne pas injecter dans les zones qui peuvent être irritées par une ceinture ou une gaine. Ne pas injecter sur des grains de beauté, des cicatrices, des hématomes ou des zones où la peau est sensible au toucher, rouge, indurée ou lésée.

Préparation de la seringue pour l'injection :

- Ne touchez pas les aiguilles exposées et ne les placez pas sur une surface lorsque le capuchon a été retiré.
- Lorsque la seringue a été remplie avec le médicament, l'injection doit être réalisée immédiatement.
- Lorsque le capuchon de l'aiguille d'injection a été retiré, le médicament dans la seringue doit être injecté sous la peau dans un délai de 5 minutes. N'utilisez pas la seringue si l'aiguille a touché une surface quelconque.
- **Jetez tous les flacons usagés, les aiguilles, les bouchons de flacons/les capuchons d'aiguilles d'injection ainsi que les seringues utilisées dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.**

Informations importantes après l'injection

- Ne pas frotter le site d'injection après avoir pratiqué l'injection.
- **Si vous voyez des gouttes de sang au niveau du site d'injection, vous pouvez appuyer avec un tampon de coton ou une gaze stérile sur le site d'injection pendant au moins 10 secondes, jusqu'à l'interruption du saignement.**
- Si vous présentez un hématome (petite zone de saignement sous la peau), un pack de glace peut également être appliqué en appuyant doucement sur le site. Si le saignement ne s'interrompt pas, veuillez contacter un professionnel de santé.

Élimination du médicament et du matériel :

Important : Le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants doit toujours être tenu hors de la portée des enfants.

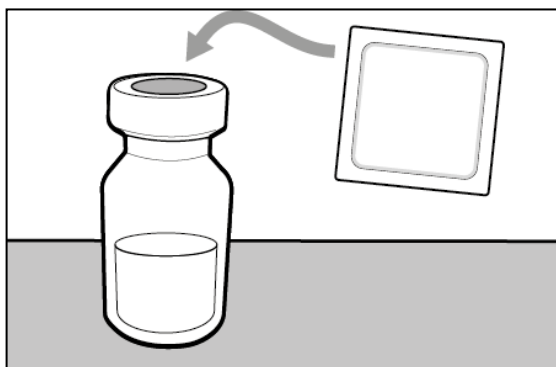
- Placez les aiguilles et seringues usagées dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants immédiatement après utilisation. Ne pas jeter les aiguilles et les seringues dans les déchets domestiques.
- Si vous ne disposez pas d'un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants vous pouvez utiliser un récipient domestique :
 - constitué de plastique résistant.
 - pouvant être fermé de façon hermétique, disposant d'un couvercle résistant aux perforations, sans que les objets tranchants puissent le traverser.
 - pouvant tenir en position verticale et stable pendant l'utilisation.
 - étanche.
 - correctement étiqueté pour mettre en garde contre les déchets dangereux se trouvant à l'intérieur du récipient.
- Lorsque votre collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants sera presque plein, vous devrez suivre les directives locales pour le jeter de façon adéquate.
- Ne jetez pas le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants avec les déchets domestiques, sauf si les directives locales le permettent. Ne recyclez pas vos collecteurs d'objets perforants et coupants usagés.

1. PRÉPARATION

Étape 1 : Retirez la capsule du flacon et nettoyez la partie supérieure

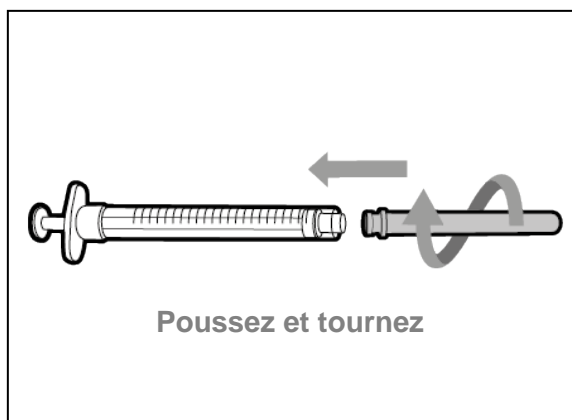


- Retirez la capsule du ou des flacons.
- Jetez les capsules des flacons dans le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

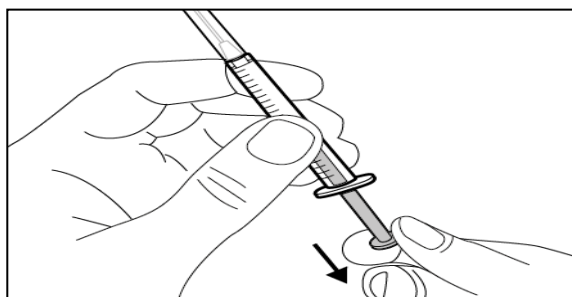


- Nettoyez l'extrémité supérieure du bouchon du ou des flacons avec une compresse alcoolisée.

Étape 2 : Fixez l'aiguille de transfert avec filtre à la seringue

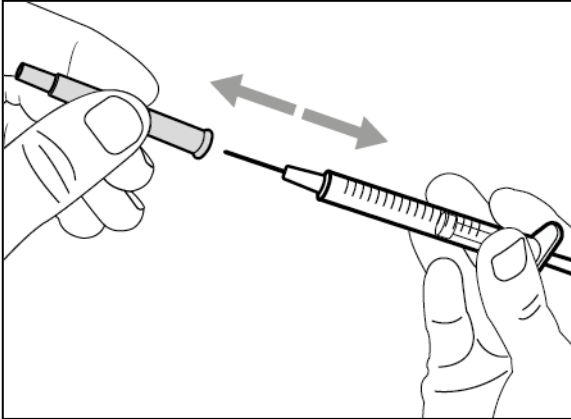


- **Poussez et tournez l'aiguille de transfert avec filtre dans le sens des aiguilles d'une montre** sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.



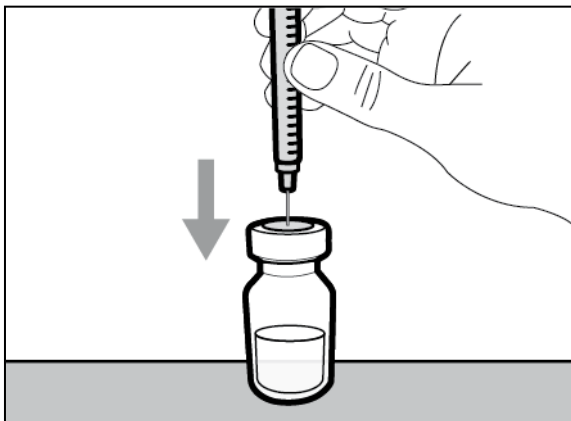
- Tirez lentement le piston et aspirez dans la seringue un volume d'air égal à la dose prescrite.

Étape 3 : Retirez le capuchon de l'aiguille de transfert

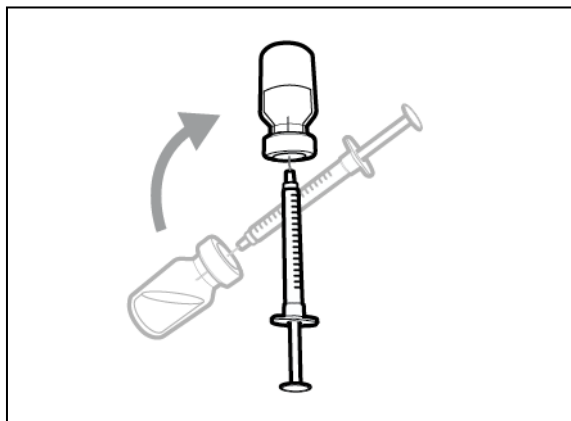


- Tenez la seringue par le corps, en maintenant l'aiguille de transfert pointée vers le haut.
- Tirez doucement le capuchon de l'aiguille de transfert de façon rectiligne en direction opposée de votre corps. **Ne jetez pas le capuchon. Placez le capuchon de l'aiguille de transfert sur une surface propre et plane.** Vous aurez besoin de replacer le capuchon sur l'aiguille de transfert après avoir transféré le médicament.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille et ne la placez pas sur une surface après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.

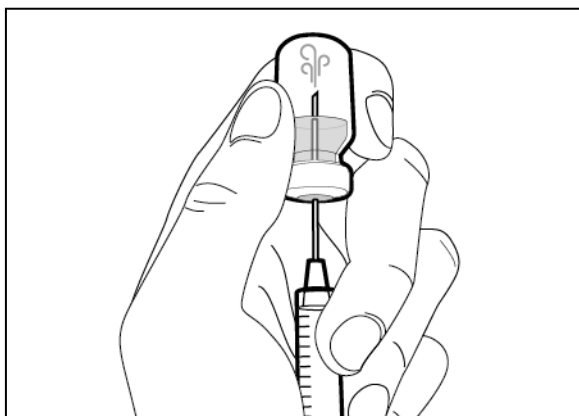
Étape 4 : Injectez l'air dans le flacon



- Gardez le flacon sur la surface de travail plane et insérez l'aiguille de transfert et la seringue verticalement vers le bas au **centre** du bouchon du flacon.

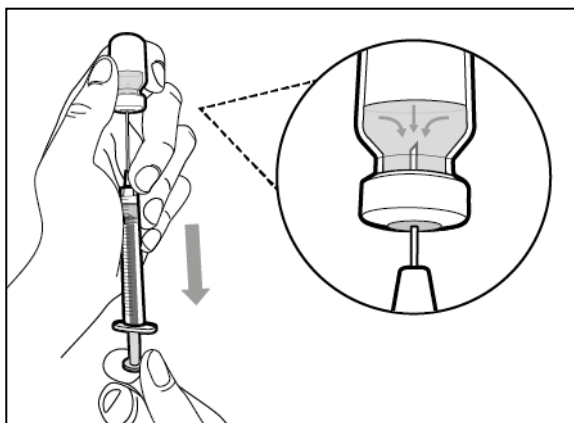


- Gardez l'aiguille dans le flacon et retournez le flacon à l'envers.



- L'aiguille pointant maintenant vers le haut, poussez le piston pour injecter l'air de la seringue **au-dessus du niveau de la solution médicamenteuse**.
- Gardez votre doigt appuyé sur le piston de la seringue.
- **N'injectez pas** d'air dans la solution médicamenteuse, car cela pourrait créer des bulles d'air ou de la mousse dans le médicament.

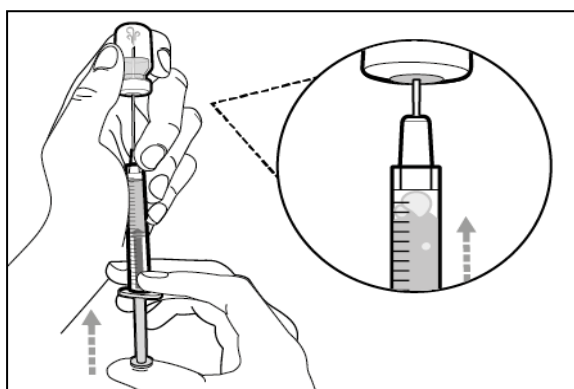
Étape 5 : Transférez le médicament dans la seringue



- Glissez la pointe de l'aiguille vers le bas afin qu'elle se trouve **dans la solution médicamenteuse**.
- Tirez **lentement** le piston pour éviter la formation de bulles d'air ou de mousse. Remplir la seringue avec une quantité de médicament supérieure à celle nécessaire pour la dose prescrite.
- Prenez garde de ne pas tirer le piston hors du corps de la seringue.

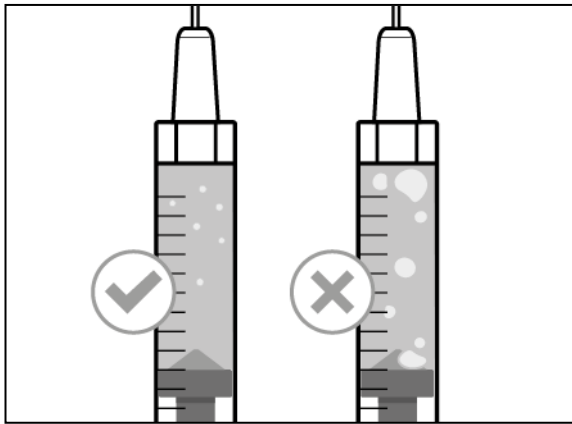
Important : Si la dose prescrite est supérieure à la quantité de médicament dans le flacon, **prélevez tout le médicament présent dans le flacon** et reportez-vous maintenant à la section « **Combiner des flacons** ».

Étape 6 : Éliminer les bulles d'air




- Gardez l'aiguille dans le flacon et vérifiez la présence éventuelle de grosses bulles d'air dans la seringue. Une grosse bulle d'air peut réduire la dose que vous recevez.
- **Éliminez les bulles d'air les plus grosses en tapotant** doucement le corps de la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles d'air remontent en haut de la seringue. Déplacez la pointe de l'aiguille

au-dessus du niveau de la solution médicamenteuse et poussez lentement le piston afin d'évacuer les bulles d'air hors de la seringue.



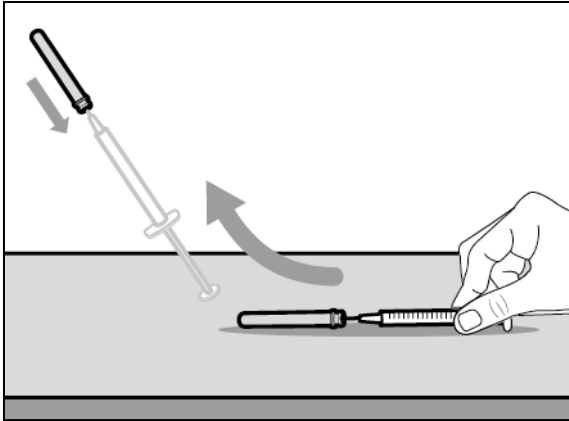
- Si la quantité de médicament dans la seringue est désormais équivalente ou inférieure à la dose prescrite, déplacez la pointe de l'aiguille **dans la solution médicamenteuse** et **tirez** lentement le piston jusqu'à ce que vous aspiriez une quantité de médicament **supérieure** à celle nécessaire à la **dose prescrite**.
- Prenez garde de ne pas tirer le piston hors du corps de la seringue.
- Répétez les étapes ci-dessus jusqu'à ce que vous ayez retiré les bulles d'air les plus grosses.

Remarque : Assurez-vous qu'une quantité suffisante de médicament se trouve dans la seringue pour administrer votre dose avant de passer à l'étape suivante. Si vous ne pouvez pas prélever tout le médicament, retournez le flacon verticalement pour atteindre la quantité restante.

 **N'utilisez pas** l'aiguille de transfert pour injecter le médicament, car cela pourrait provoquer une douleur et un saignement.

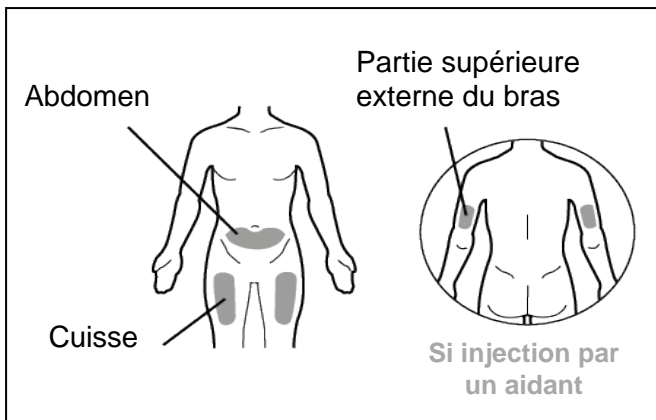
2. INJECTION

Étape 7 : Remplacez le capuchon sur l'aiguille de transfert



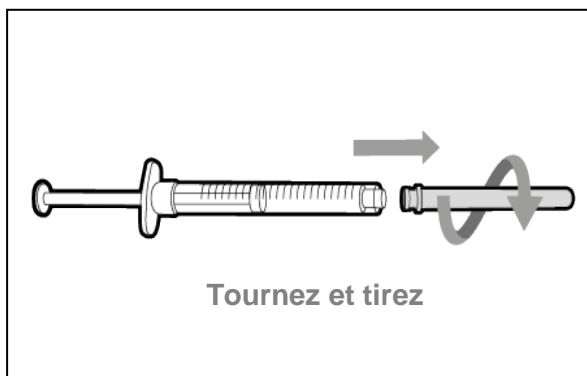
- Retirez la seringue et l'aiguille de transfert du flacon.
- **En utilisant une seule main, glissez** l'aiguille de transfert dans le capuchon et **positionnez-le vers le haut** pour recouvrir l'aiguille.
- Lorsque l'aiguille est recouverte, poussez le capuchon de l'aiguille de transfert vers la seringue pour le fixer correctement avec **une seule main**, afin d'éviter de vous blesser accidentellement avec l'aiguille.

Étape 8 : Nettoyez le site d'injection



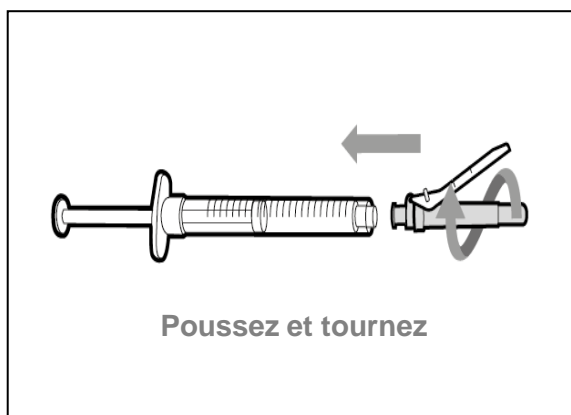
- Sélectionnez et **nettoyez** le site d'injection avec une compresse alcoolisée.

Étape 9 : Retirez l'aiguille de transfert



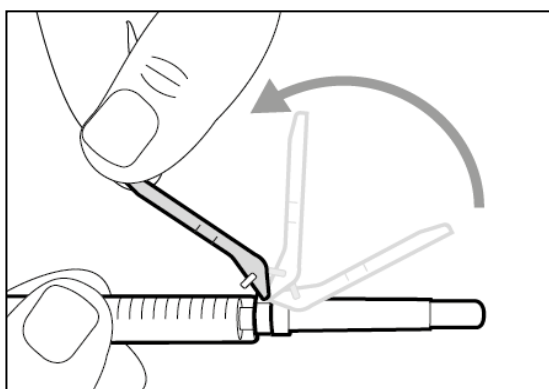
- Retirez l'aiguille de transfert de la seringue en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et en tirant doucement.
- Jetez l'aiguille de transfert usagée dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

Étape 10 : Fixez l'aiguille d'injection à la seringue



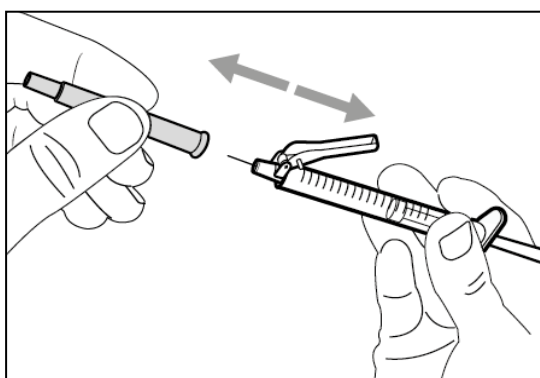
- Poussez et tournez l'aiguille d'injection dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit convenablement fixée.

Étape 11 : Déplacez le dispositif de sécurité



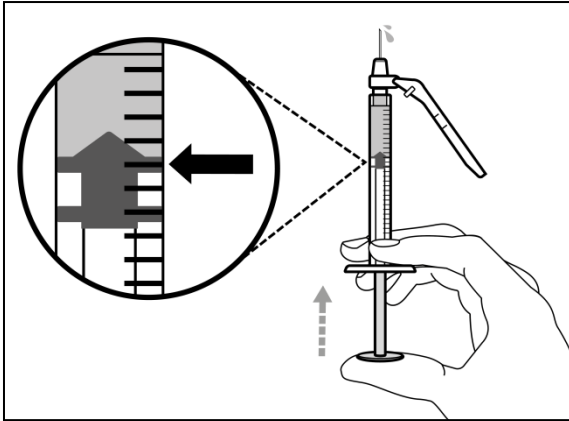
- Enlevez le dispositif de sécurité de l'aiguille en le faisant basculer **vers** le corps de la seringue.

Étape 12 : Retirez le capuchon de l'aiguille d'injection



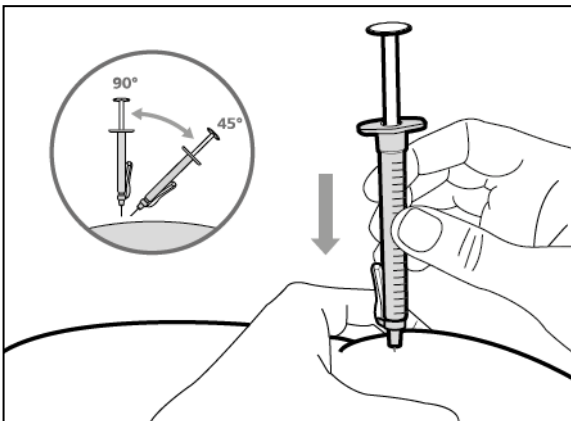
- Tirez **doucement** le capuchon de l'aiguille d'injection en direction opposée à la seringue.
- Jetez le capuchon dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille et veillez à ce qu'elle ne touche aucune surface.
- Après le retrait du capuchon de l'aiguille d'injection, le médicament dans la seringue doit être injecté dans les 5 minutes.

Étape 13 : Réglez le piston à la dose prescrite



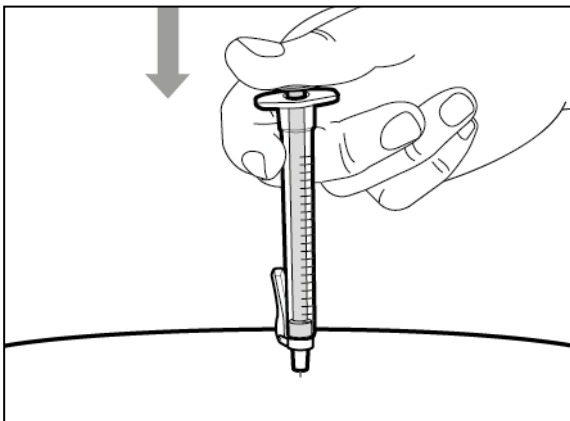
- Tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut et poussez lentement le piston jusqu'à la dose prescrite.
- **Vérifiez la dose**, assurez-vous que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation de la dose prescrite sur la seringue.

Étape 14 : Injection sous-cutanée (sous la peau)



- Pincez le site d'injection sélectionné et insérez entièrement l'aiguille selon un **angle de 45° à 90°** avec un geste ferme et rapide. **Ne tenez pas** ou **ne poussez pas** le piston lors de l'insertion de l'aiguille.
- Maintenez la position de la seringue et relâchez le site d'injection pincé.

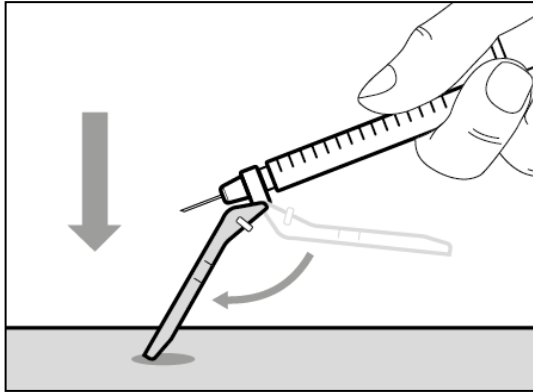
Étape 15 : Injectez le médicament



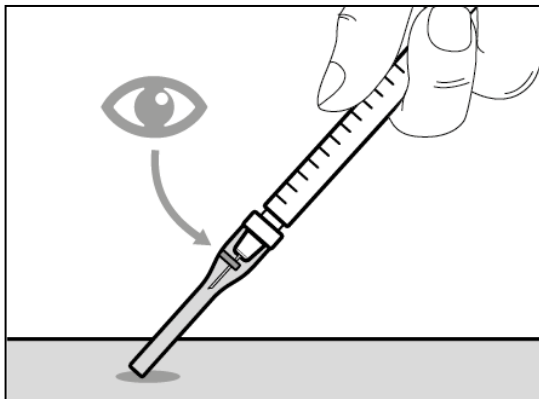
- Injectez lentement tout le médicament en poussant doucement le piston sur tout son trajet.
- Retirez l'aiguille et la seringue du site d'injection selon le même angle que celui utilisé pour l'insertion.

3. ELIMINATION DES DECHETS

Étape 16 : Recouvrez l'aiguille avec le dispositif de sécurité

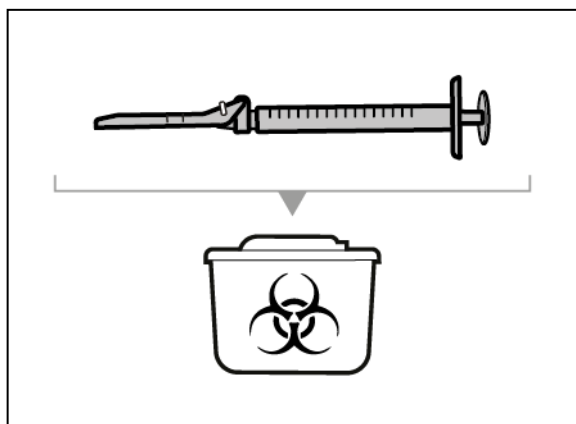


- Déplacez le dispositif de sécurité vers l'avant selon un angle de 90 °, en l'éloignant du corps de la seringue.
- **En maintenant la seringue d'une main, appuyez le dispositif de sécurité vers le bas** contre une surface plane, avec un mouvement ferme et rapide, jusqu'à ce que vous entendiez un déclic.



- Si vous n'entendez pas de déclic, vérifiez visuellement que l'aiguille soit entièrement recouverte par le dispositif de sécurité.
- Gardez toujours vos doigts derrière le dispositif de sécurité et à distance de l'aiguille.
- **Ne pas** détacher l'aiguille d'injection.

Étape 17 : Jetez la seringue et l'aiguille.

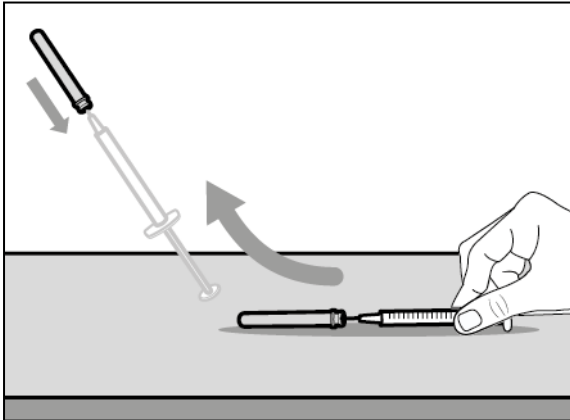


- Placez vos aiguilles et seringues usagées dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants immédiatement après utilisation. Pour des informations complémentaires, veuillez vous référer à la section « Élimination du médicament et du matériel ».
- **N'essayez pas** de retirer l'aiguille d'injection usagée de la seringue usagée.
- **Ne pas replacer le capuchon** sur l'aiguille d'injection.
- **Important** : Le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants doit toujours être gardé hors de la portée des enfants.
- Jetez les capuchons, flacon(s), aiguilles et seringues usagés dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

Combiner des flacons

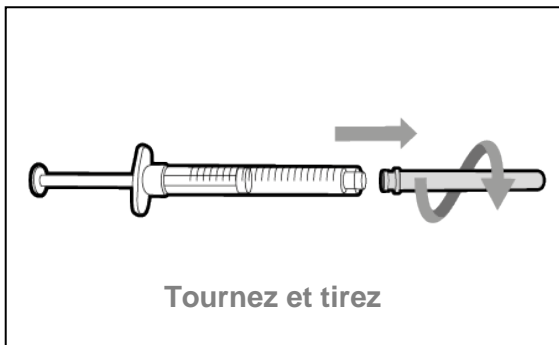
Si vous avez besoin d'utiliser plusieurs flacons pour obtenir la dose prescrite, suivez ces étapes après avoir prélevé le médicament dans le premier flacon :

Étape A. Remplacez le capuchon de l'aiguille de transfert



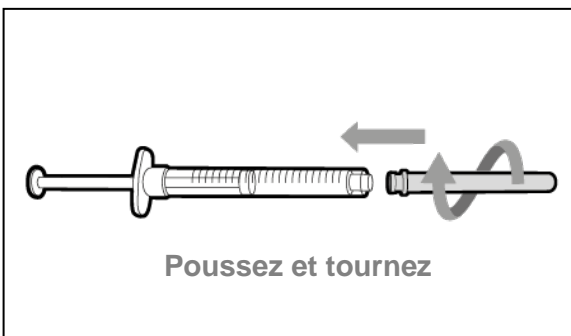
- Retirez la seringue et l'aiguille de transfert du premier flacon.
- **En utilisant une seule main**, glissez l'aiguille de transfert dans le capuchon et **positionnez-le vers le haut** pour recouvrir l'aiguille.
- Lorsque l'aiguille est recouverte, poussez le capuchon de l'aiguille de transfert vers la seringue pour le fixer correctement d'**une main**, afin d'éviter de vous blesser accidentellement avec l'aiguille.

Étape B. Retirez l'aiguille de transfert



- Retirez l'aiguille de transfert de la seringue en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et en tirant doucement.
- Jetez l'aiguille de transfert usagée dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

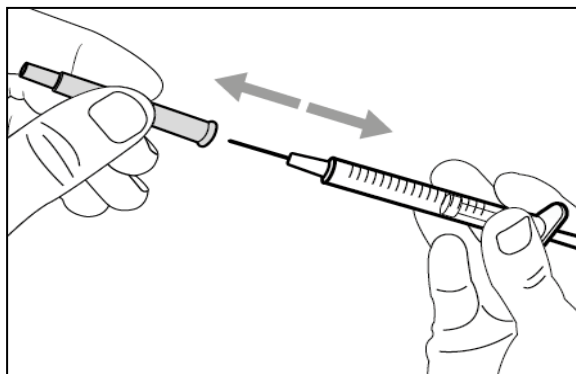
Étape C. Fixez une nouvelle aiguille de transfert avec filtre à la seringue



Remarque : Vous devez utiliser une nouvelle aiguille de transfert avec filtre à chaque fois que vous prélevez de la solution médicamenteuse dans un nouveau flacon.

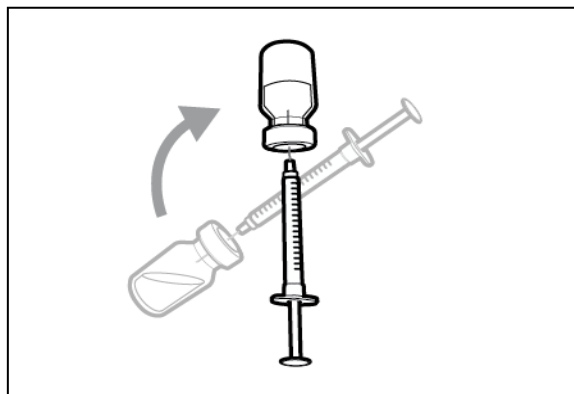
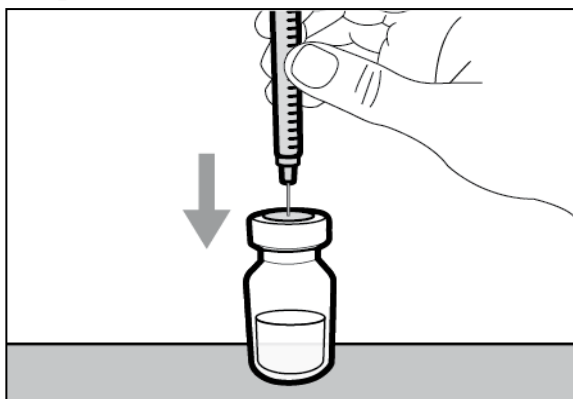
- Poussez et tournez une **nouvelle** aiguille de transfert dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.
- Tirez lentement le piston et aspirez une certaine quantité d'air dans la seringue.

Étape D. Retirez le capuchon de l'aiguille de transfert



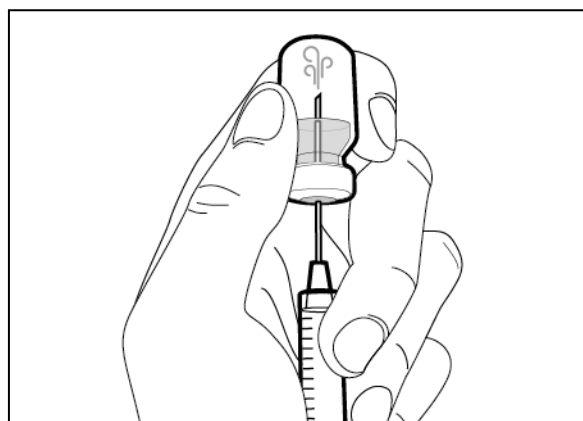
- Maintenez la seringue par le corps, l'aiguille de transfert étant pointée vers le haut.
- Tirez doucement le capuchon de l'aiguille de transfert de façon rectiligne en direction opposée de votre corps. **Ne jetez pas le capuchon.** Vous devrez replacer le capuchon sur l'aiguille de transfert après avoir prélevé le médicament.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille.

Étape E. Injectez de l'air dans le flacon



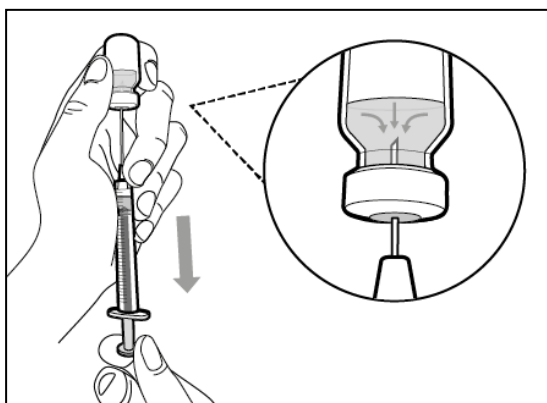
- Placez le nouveau flacon sur la surface de travail plane, et insérez la nouvelle aiguille de transfert et la seringue verticalement vers le bas au **centre** du bouchon du flacon.

- Gardez l'aiguille de transfert dans le flacon et retournez le flacon à l'envers.



- L'aiguille pointant maintenant vers le haut, injectez l'air de la seringue **au-dessus du niveau de la solution médicamenteuse.**
- Gardez votre doigt appuyé sur le piston de la seringue.
- **N'injectez pas** d'air dans la solution médicamenteuse, car cela pourrait créer des bulles d'air ou de la mousse dans le médicament.

Étape F. Transférez le médicament dans la seringue



- Glissez la pointe de l'aiguille vers le bas afin qu'elle se trouve **dans la solution médicamenteuse**.
- Tirez **lentement** le piston pour éviter la formation de bulles d'air ou de mousse. Remplir le corps de la seringue avec une quantité de médicaments supérieure à celle nécessaire pour la dose prescrite.
- Prenez garde de ne pas tirer le piston hors du corps de la seringue.

Remarque : Assurez-vous qu'une quantité suffisante de médicament se trouve dans la seringue pour administrer votre dose avant de passer aux étapes suivantes. Si vous ne pouvez pas prélever tout le médicament, retournez le flacon verticalement pour atteindre la quantité restante.

! **N'utilisez pas** l'aiguille de transfert pour injecter le médicament, car cela pourrait provoquer une douleur et un saignement.

Répétez les étapes A à F avec chaque flacon supplémentaire jusqu'à ce que vous disposiez d'une quantité supérieure à la dose prescrite. Lorsque cette procédure est achevée, gardez l'aiguille de transfert insérée dans le flacon et retournez à l'Étape 6. Procédez aux étapes suivantes.