

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok
Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 30 mg emicizumabu*

Jedna injekční lahvička s 0,4 ml obsahuje 12 mg emicizumabu v koncentraci 30 mg/ml.

Jedna injekční lahvička s 1 ml obsahuje 30 mg emicizumabu v koncentraci 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 150 mg emicizumabu*

Jedna injekční lahvička s 0,4 ml obsahuje 60 mg emicizumabu v koncentraci 150 mg/ml.

Jedna injekční lahvička s 0,7 ml obsahuje 105 mg emicizumabu v koncentraci 150 mg/ml.

Jedna injekční lahvička s 1 ml obsahuje 150 mg emicizumabu v koncentraci 150 mg/ml.

Jedna injekční lahvička se 2 ml obsahuje 300 mg emicizumabu v koncentraci 150 mg/ml.

* Emicizumab je humanizovaná monoklonální modifikovaná protilátka imunoglobulin G4 (IgG4) vyrobená pomocí technologie rekombinantní DNA v buňkách vaječníků čínského křečička (CHO)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Hemlibra je indikován k rutinní profylaxi krvácivých epizod u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII):

- s inhibitorem faktoru VIII
- bez inhibitoru faktoru VIII, kteří mají:
 - těžkou formu onemocnění (FVIII < 1 %)
 - středně těžkou formu onemocnění (FVIII ≥ 1 % a ≤ 5 %) se závažným krvácivým fenotypem.

Přípravek Hemlibra mohou používat všechny věkové kategorie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušeností s léčbou hemofilie a/nebo krvácivých poruch.

Dávkování

Den před zahájením léčby přípravkem Hemlibra musí být ukončena léčba (včetně rutinní profylaxe) bypassovými přípravky (např. aktivovaným koncentrátem protrombinového komplexu [aPCC] a aktivovaným rekombinantním humánním FVII [rFVIIa]) (viz bod 4.4).

Profylaxe faktorem VIII (FVIII) může pokračovat během prvních 7 dnů léčby přípravkem Hemlibra.

Doporučená dávka je 3 mg/kg jednou týdně během prvních 4 týdnů (nasyčovací dávka), po kterých následuje od týdne 5 udržovací dávka buď 1,5 mg/kg jednou týdně, nebo 3 mg/kg každé dva týdny nebo 6 mg/kg každé čtyři týdny, všechny dávky podávané formou subkutánní injekce.

Režim nasycovací dávky je vždy stejný bez ohledu na režim udržovací dávky.

O režimu udržovací dávky má rozhodnout lékař s ohledem na přání pacienta / pečovatele, aby se zajistilo dodržování léčby (adherence).

Dávka (mg) a objem (ml) pro pacienta se stanoví následujícím výpočtem:

- Nasycovací dávka (3 mg/kg) jednou týdně během prvních 4 týdnů:
Tělesná hmotnost pacienta (kg) x dávka (3 mg/kg) = celkové množství (mg) emicizumabu, které má být podáno
- Následná udržovací dávka od týdne 5 buď 1,5 mg/kg jednou týdně, nebo 3 mg/kg každé dva týdny nebo 6 mg/kg každé čtyři týdny:
Tělesná hmotnost pacienta (kg) x dávka (1,5; 3 nebo 6 mg/kg) = celkové množství (mg) emicizumabu, které má být podáno

Celkový objem roztoku Hemlibra pro subkutánní injekci se stanoví následujícím výpočtem:
Celkové množství (mg) emicizumabu, které má být podáno ÷ koncentrace roztoku v lahvičce (mg/ml) = celkový objem roztoku Hemlibra (ml) pro injekci

Při sestavování celkového objemu pro podání nesměšujte různé koncentrace roztoku Hemlibra (30 mg/ml a 150 mg/ml) v jedné injekční stříkačce.

Nepodávejte objem větší než 2 ml na injekci.

Příklady:

Pacient s tělesnou hmotností 16 kg v režimu udržovací dávky 1,5 mg/kg jednou týdně:

- Nasycovací dávka (první 4 týdny): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ emicizumabu pro nasycovací dávku.
- Objem pro podání stanovíte jako podíl vypočtené dávky 48 mg a 150 mg/ml: $48 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ roztoku Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml k injekčnímu podání.
- Zvolte injekční lahvičky s odpovídající silou k získání vypočtené dávky a objemu.
- Udržovací dávka (od týdne 5) například: $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ emicizumabu pro udržovací dávku.
- Objem pro podání stanovíte jako podíl vypočtené dávky 24 mg a 30 mg/ml: $24 \text{ mg} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ roztoku Hemlibra s koncentrací 30 mg/ml k injekčnímu podání jednou týdně.
- Zvolte injekční lahvičky s odpovídající silou k získání vypočtené dávky a objemu.

Pacient s tělesnou hmotností 40 kg v režimu udržovací dávky 3 mg/kg každé dva týdny:

- Nasycovací dávka (první 4 týdny): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumabu pro nasycovací dávku.

- Objem pro podání stanovíte jako podíl vypočtené dávky 120 mg a 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ roztoku Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml k injekčnímu podání.
- Zvolte injekční lahvičky s odpovídající silou k získání vypočtené dávky a objemu.
- Udržovací dávka (od týdne 5) například: $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumabu pro udržovací dávku.
- Objem pro podání stanovíte jako podíl vypočtené dávky 120 mg a 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ roztoku Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml k injekčnímu podání každé dva týdny.
- Zvolte injekční lahvičky s odpovídající silou k získání vypočtené dávky a objemu.

Pacient s tělesnou hmotností 60 kg v režimu udržovací dávky 6 mg/kg každé čtyři týdny:

- Nasycovací dávka (první 4 týdny): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ emicizumabu pro nasycovací dávku.
- Objem pro podání stanovíte jako podíl vypočtené dávky 180 mg a 150 mg/ml: $180 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ roztoku Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml k injekčnímu podání.
- Zvolte injekční lahvičky s odpovídající silou k získání vypočtené dávky a objemu.
- Udržovací dávka (od týdne 5) například: $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ emicizumabu pro udržovací dávku.
- Objem pro podání stanovíte jako podíl vypočtené dávky 360 mg a 150 mg/ml: $360 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ roztoku Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml k injekčnímu podání každé čtyři týdny.
- Zvolte injekční lahvičky s odpovídající silou k získání vypočtené dávky a objemu.

Délka léčby

Přípravek Hemlibra je určen k dlouhodobé profylaktické léčbě.

Úpravy dávkování během léčby

Nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování přípravku Hemlibra.

Opožděné nebo vynechané dávky

Pacient musí být poučen, že jestliže vynechá plánovanou subkutánní injekci přípravku Hemlibra, musí si vzít vynechanou dávku co nejdříve, až jeden den přede dnem další plánované dávky. Pacient si následně aplikuje další dávku v obvyklém plánovaném termínu. Pacient si nesmí aplikovat dvě dávky ve stejný den, aby tak nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatriká populace

U pediatrických pacientů se nedoporučují žádné úpravy dávkování (viz bod 5.2). U pacientů ve věku do 1 roku nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let se nedoporučují žádné úpravy dávkování (viz body 5.1 a 5.2). U pacientů ve věku vyšším než 77 let nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin nebo jater se nedoporučují žádné úpravy dávkování (viz bod 5.2). Údaje o použití přípravku Hemlibra u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater jsou omezené. Emicizumab nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater.

Léčba během operace

Bezpečnost a účinnost emicizumabu během operace nebyly formálně hodnoceny. V klinických studiích pacienti podstoupili chirurgické výkony, aniž by přerušili profylaktickou léčbu emicizumabem.

V případě potřeby bypassových přípravků (např. aPCC a rFVIIa) během operace se řiďte pokyny pro dávkování bypassových přípravků v bodě 4.4. Pokud je během operace potřebný FVIII, řiďte se pokyny v bodě 4.5.

Při monitorování základní hemostatické aktivity pacienta se řiďte pokyny uvádějící laboratorní vyšetření neovlivněné emicizumabem v bodě 4.4.

Indukce imunitní tolerance (ITI)

Bezpečnost a účinnost emicizumabu u pacientů užívajících přípravky k indukci imunitní tolerance nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Hemlibra je určen pouze k subkutánnímu použití a musí být aplikován pomocí vhodné aseptické techniky (viz bod 6.6).

Injekce musí být aplikována pouze v doporučených místech vpichu: břicho, vnější části paží a stehna (viz bod 5.2).

Aplikaci subkutánní injekce přípravku Hemlibra na vnější části paže musí provádět pečovatel nebo zdravotnický pracovník.

Střídáním míst vpichu lze předejít reakcím v místě vpichu nebo je omezit (viz bod 4.8). Subkutánní injekce přípravku Hemlibra nesmí být aplikovány v místech se zarudlou, zhmožděnou, citlivou nebo zatvrdlou kůží nebo v místech se znaménky nebo jizvami.

Během léčby přípravkem Hemlibra mají být jiné léčivé přípravky k subkutánní aplikaci aplikovány přednostně v jiných místech.

Aplikace pacientem a/nebo pečovatelem

Přípravek Hemlibra je určen k používání pod vedením zdravotnického pracovníka. Po důkladném zaškolení v aplikaci subkutánní injekce jej může aplikovat pacient nebo pečovatel, uzná-li to lékař za vhodné.

Lékař a pečovatel musí rozhodnout o vhodnosti aplikace přípravku Hemlibra dítětem. U pacientů mladších 7 let se ale aplikace pacientem nedoporučuje.

Podrobné pokyny k aplikaci přípravku Hemlibra jsou uvedeny v bodě 6.6 a příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Trombotická mikroangiopatie spojená s přípravkem Hemlibra a aPCC

V klinické studii s pacienty na profylaxi přípravkem Hemlibra byly při podávání průměrných násobných dávek > 100 U/kg/24 hodin aPCC po dobu 24 hodin a déle hlášeny případy trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.8). Léčba TMA zahrnovala podpůrnou péči s plazmaferézou a hemodialýzou nebo bez plazmaferézy a hemodialýzy. Zlepšení bylo doloženo do jednoho týdne od vysazení aPCC a přerušení podávání přípravku Hemlibra. Toto rychlé zlepšení se liší od obvyklého klinického průběhu zjištěného u atypického hemolyticko-uremického syndromu a klasických TMA, jako je tromboticko-trombocytopenická purpura (viz bod 4.8). Jeden pacient pokračoval v léčbě přípravkem Hemlibra po vyřešení TMA a pokračoval bezpečně v léčbě.

U pacientů na profylaxi přípravkem Hemlibra musí být sledován možný vznik TMA při podávání aPCC. Při výskytu klinických příznaků a/nebo laboratorních výsledků odpovídajících TMA musí lékař okamžitě vysadit aPCC a přerušit léčbu přípravkem Hemlibra a zahájit léčbu podle klinické indikace. Lékaři a pacienti/pečovatelé musí případ od případu zvážit přínosy a rizika znovuzahájení profylaxe přípravkem Hemlibra po úplném vyřešení TMA. Pokyny pro užívání bypassových přípravků v případě, že je u pacienta na profylaxi přípravkem Hemlibra indikován bypassový přípravek, jsou uvedeny níže.

Je nutná opatrnost při léčbě pacientů s vysokým rizikem TMA (např. s anamnézou anebo s rodinnou anamnézou TMA) nebo u pacientů, kteří užívají souběžně podávané léčivé přípravky, o nichž je známo, že jsou rizikovým faktorem pro vývoj TMA (např. cyklosporin, chinin, takrolimus).

Tromboembolismus spojený s přípravkem Hemlibra a aPCC

V klinické studii s pacienty na profylaxi přípravkem Hemlibra byly při podávání průměrných násobných dávek > 100 U/kg/24 hodin aPCC po dobu 24 hodin a déle hlášeny závažné trombotické příhody (viz bod 4.8). V žádném případě nebyla zapotřebí antikoagulační léčba. Ke zlepšení nebo vyřešení došlo během jednoho měsíce po vysazení aPCC a přerušení podávání přípravku Hemlibra (viz bod 4.8). Jeden pacient pokračoval v léčbě přípravkem Hemlibra po vyřešení tromboembolismu a pokračoval bezpečně v léčbě.

U pacientů na profylaxi přípravkem Hemlibra musí být sledován možný vznik tromboembolismu při podávání aPCC. Při výskytu klinických příznaků, výsledků zobrazovacích vyšetření a/nebo laboratorních výsledků odpovídajících trombotickým příhodám musí lékař okamžitě vysadit aPCC a přerušit léčbu přípravkem Hemlibra a zahájit léčbu podle klinické indikace. Lékaři a pacienti/pečovatelé musí případ od případu zvážit přínosy a rizika znovuzahájení profylaxe přípravkem Hemlibra po úplném vyřešení trombotických příhod. Pokyny pro užívání bypassových přípravků v případě, že je u pacienta na profylaxi přípravkem Hemlibra indikován bypassový přípravek, jsou uvedeny níže.

Pokyny pro užívání bypassových přípravků u pacientů na profylaxi přípravkem Hemlibra

Den před zahájením léčby přípravkem Hemlibra musí být ukončena léčba bypassovými přípravky.

Lékaři musí se všemi pacienty a/nebo pečovateli probrat přesnou dávkou a plán užívání případných bypassových přípravků během profylaxe přípravkem Hemlibra.

Přípravek Hemlibra zvyšuje koagulační potenciál pacienta. Dávka bypassového přípravku může být proto nižší než dávka užívaná bez profylaxe přípravkem Hemlibra. Dávka a délka léčby bypassovými přípravky závisí na místě a rozsahu krvácení a klinickém stavu pacienta. aPCC nemá být použit, jsou-li k dispozici jiné možnosti léčby/alternativy. Je-li u pacienta na profylaxi přípravkem Hemlibra indikován aPCC, počáteční dávka nesmí překročit 50 U/kg a doporučuje se laboratorní monitorování (mimo jiné včetně renálního sledování, testování trombocytů a vyhodnocení trombózy). Nezajistí-li počáteční dávka aPCC do 50 U/kg kontrolu krvácení, mají být podány dodatečné dávky aPCC pod vedením či dohledem lékaře s ohledem na laboratorní hodnoty použité ke stanovení diagnózy TMA nebo tromboembolie a kontrole krvácení před další dávkou do maximální celkové dávky aPCC 100 U/kg během prvních 24 hodin léčby. Při úvaze o podání aPCC nad maximálních 100 U/kg během prvních 24 hodin musí ošetřující lékaři pečlivě zvážit riziko TMA a tromboembolie ve srovnání s rizikem krvácení.

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné případy TMA ani trombotické příhody při použití rFVIIa v monoterapii u pacientů na profylaxi přípravkem Hemlibra.

Pokyny pro dávkování bypassových přípravků musí být dodržovány nejméně 6 měsíců od ukončení profylaxe přípravkem Hemlibra (viz bod 5.2).

Imunogenita

V klinických studiích byl výskyt tvorby protilátek proti emicizumabu spojených se snížením koncentrace emicizumabu vedoucí ke ztrátě účinnosti pozorován méně často (viz body 4.8 a 5.1). U pacientů s klinickými projevy ztráty účinnosti (např. nárůst počtu průlomových krvácivých příhod) je třeba okamžitě zhodnotit etiologii a při podezření, že příčinou jsou neutralizující protilátky proti emicizumabu, je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Účinky emicizumabu na koagulační testy

Emicizumab nahrazuje funkci chybějícího aktivovaného faktoru VIII (FVIIIa) jako kofaktoru při tvorbě komplexu tenázy. Laboratorní koagulační testy na bázi vnitřní srážlivosti, včetně aktivovaného koagulačního času (ACT), aktivovaného parciálního tromboplastinového času (např. aPTT), měří celkový koagulační čas včetně času potřebného k aktivaci FVIII na FVIIIa trombinem. U emicizumabu, kde není aktivace trombinem zapotřebí, povedou takové testy na bázi vnitřního mechanismu k nadměrně zkráceným koagulačním časům. Nadměrně zkrácený koagulační čas následně zkreslí všechny jednofázové metody na principu aPTT, jako je jednostupňový test aktivity FVIII (viz tabulka 1 v bodu 4.4). Emicizumab ale neovlivňuje jednofázové metody na principu chromogenních nebo imunologických metod, které tak lze použít k vyhodnocení koagulačních parametrů během léčby s konkrétními pokyny pro chromogenní vyšetření aktivity FVIII uvedenými níže.

Chromogenní testy aktivity FVIII lze vyrábět pomocí humánních nebo bovinních koagulačních bílkovin. Testy s obsahem humánních koagulačních faktorů reagují na emicizumab, ale mohou nadhodnocovat klinický hemostatický potenciál emicizumabu. Testy s obsahem bovinních koagulačních faktorů naopak na emicizumab nereagují (není naměřena žádná aktivita) a lze je používat ke sledování aktivity endogenního či infuzního FVIII nebo k měření inhibitoru FVIII.

Emicizumab si v přítomnosti inhibitoru FVIII zachovává aktivitu, a povede tak k falešně negativnímu výsledku koagulačních Bethesda testů funkční inhibice FVIII. Místo nich lze použít chromogenní Bethesda test na bázi bovinního FVIII, který na emicizumab nereaguje.

Tyto dva farmakodynamické markery nereflektují skutečný hemostatický účinek emicizumabu *in vivo* (aPTT je nadměrně zkrácen a vykazovaná aktivita FVIII může být nadhodnocena), ale představují relativní indikátor prokoagulačního účinku emicizumabu.

Souhrnné výsledky laboratorních testů na selhání srážlivosti u pacientů léčených přípravkem Hemlibra nemají být používány k monitorování jeho aktivity, stanovení dávkování pro náhradu faktoru nebo proti koagulaci nebo ke stanovení titru inhibitoru FVIII. Je třeba dbát zvýšené opatrnosti, pokud se použijí laboratorní testy na srážlivost, neboť nesprávná interpretace jejich výsledků může vést k nedostatečné léčbě pacientů, kteří mají krvácivé příhody, což může mít za následek závažné nebo život ohrožující krvácení.

Laboratorní vyšetření ovlivněná a neovlivněná emicizumabem jsou uvedena níže v tabulce 1. Vzhledem k jeho dlouhému poločasu mohou tyto účinky na koagulační testy přetrvávat až po dobu 6 měsíců od poslední dávky (viz bod 5.2).

Tabulka 1 Výsledky koagulačních testů ovlivněných či neovlivněných emicizumabem

Výsledky ovlivněné emicizumabem	Výsledky neovlivněné emicizumabem
<ul style="list-style-type: none"> - Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) - Vyšetření Bethesda (koagulační) ke stanovení titru inhibitoru FVIII - Jednostupňová jednofázová vyšetření na principu aPTT - Vyšetření rezistence na aktivovaný protein C na bázi aPTT (APC-R) - Aktivovaný koagulační čas (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Vyšetření Bethesda (bovinní chromogenní) ke stanovení titru inhibitoru FVIII - Trombinový čas (TT) - Jednostupňová jednofázová vyšetření na principu protrombinového času (PT) - Chromogenní jednofázová vyšetření kromě testů FVIII¹ - Imunologické vyšetření (např. ELISA, turbidimetrické metody) - Genetické testy koagulačních faktorů (např. FV Leiden, Prothrombin 20210)

¹ Důležité informace o chromogenních vyšetřeních FVIII jsou uvedeny v bodě 4.4.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné údaje pro děti ve věku < 1 rok. Rozvíjející se hemostatický systém u novorozenců a kojenců je dynamický a vyvíjí se a relativní koncentrace pro- a antikoagulačních proteinů u těchto pacientů je třeba vzít v úvahu při posuzování poměru přínosů a rizik, včetně potenciálního rizika trombózy (např. trombóza související s centrálním venózním katetrem).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S emicizumabem nebyly provedeny žádné adekvátní ani dostatečně kontrolované studie interakcí.

Klinické zkušenosti naznačují, že emicizumab interaguje s aPCC (viz body 4.4 a 4.8).

Podle předklinických pokusů existuje možnost nadměrné koagulace s rFVIIa nebo FVIII. Emicizumab zvyšuje koagulační potenciál; dávka FVIIa nebo FVIII potřebná k zajištění hemostázy může být proto nižší než při použití bez profylaxe přípravkem Hemlibra.

V případě trombotických komplikací má lékař zvážit vysazení rFVIIa nebo FVIII a přerušit profylaktické podávání přípravku Hemlibra podle klinické indikace. Následná léčba má být upravena podle individuálních klinických okolností.

- Při rozhodování o úpravě dávek má být brán v potaz poločas léčivých přípravků; konkrétně to, že přerušení emicizumabu nemusí mít okamžitý účinek.
- Sledování pomocí FVIII chromogenního testu může vést k podání koagulačních faktorů, tedy může být zváženo testování na trombofilní vlastnosti.

Zkušenosti se souběžným podáváním antifibrinolytik s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených přípravkem Hemlibra jsou omezené. Při podávání systémových antifibrinolytik v kombinaci s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených emicizumabem je však třeba vzít v úvahu možnost trombotických příhod.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku používající přípravek Hemlibra musí během léčby přípravkem Hemlibra a po dobu nejméně 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz bod 5.2).

Těhotenství

Nebyly provedeny žádné klinické studie podávání emicizumabu těhotným ženám. Nebyly provedeny reprodukční studie na zvířatech s přípravkem Hemlibra. Není známo, zda emicizumab může poškodit plod při podání těhotné ženě nebo ovlivnit reprodukční kapacitu. Přípravek Hemlibra má být v těhotenství podáván pouze v případě, že potenciální přínos pro matku převyšuje potenciální riziko pro plod, s ohledem na to, že během těhotenství a po porodu se zvyšuje riziko trombózy a že několik těhotenských komplikací je spojeno se zvýšeným rizikem diseminované intravaskulární koagulace (DIC).

Kojení

Není známo, zda se emicizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv emicizumabu na tvorbu mléka nebo jeho přítomnost v mateřském mléku. Je známo, že humánní IgG je přítomen v mateřském mléku u člověka. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu přípravkem Hemlibra, je nutné vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly přímé ani nepřímé nežádoucí účinky na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě u člověka. Účinek emicizumabu na mužskou a ženskou fertilitu tak není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Hemlibra nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Hemlibra je založen na údajích z klinických studií a postmarketingového sledování. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích s přípravkem Hemlibra byly trombotická mikroangiopatie (TMA) a trombotické příhody včetně trombózy kavernózního splavu (CST) a trombóza povrchových žil s kožní nekrózou (viz níže a bod 4.4).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u $\geq 10\%$ pacientů léčených nejméně jednou dávkou přípravku Hemlibra byly reakce v místě vpichu (19,4 %), bolest kloubů (14,2 %) a bolest hlavy (14,0 %).

Celkem tři pacienti (0,7 %) na profylaxi přípravkem Hemlibra v klinických studiích ukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům, ke kterým patřila TMA, kožní nekróza současně s povrchovou tromboflebitidou a bolest hlavy.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Následující nežádoucí účinky vycházejí z údajů z postmarketingového sledování a ze společných údajů z pěti klinických studií fáze III (studie s dospělými a dospívajícími subjekty [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 a BO39182 – HAVEN 4], studie se všemi věkovými kategoriemi [BO41423 – HAVEN 6] a pediatriká studie [BH29992 – HAVEN 2]), ve kterých celkem 444 pacientů s hemofilií A dostalo nejméně jednu dávku přípravku Hemlibra k rutinní profylaxi (viz bod 5.1). 307 pacientů (69,1 %) účastnících se klinické studie byli dospělí (z toho 2 ženy), 61 pacientů (13,7 %) byli dospívající (≥ 12 až < 18 let), 71 pacientů (16,0 %) byly děti (≥ 2 až < 12 let) a 5 pacientů (1,1 %) byli kojenci a batolata (1 měsíc až < 2 roky). Medián délky expozice ve všech studiích byl 32 týdnů (interval od 0,1 do 94,3 týdne).

Nežádoucí účinky z klinických studií fáze III a postmarketingového sledování jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA (tabulka 2). Odpovídající kategorie četnosti jednotlivých nežádoucích účinků jsou vymezeny takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Souhrn nežádoucích účinků na základě společných údajů z klinických studií HAVEN a postmarketingového sledování přípravku Hemlibra

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek (preferovaný termín MedDRA)	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombotická mikroangiopatie	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
Cévní poruchy	Povrchová tromboflebitida	Méně časté
	Trombóza kavernozního splavu ^a	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní nekróza	Méně časté
	Angioedém	Méně časté
	Kopřivka	Časté
	Vyrážka	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Velmi časté
	Myalgie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu	Velmi časté
	Horečka	Časté
	Snížená terapeutická odpověď ^b	Méně časté

^a Trombóza kavernozního splavu patří sekundárně mezi cévní poruchy dle tříd orgánových systémů.
^b Byla hlášena ztráta účinnosti (snížená terapeutická odpověď) projevující se nárůstem počtu průlomových krvácivých příhod s neutralizujícími protilátkami proti emicizumabu s klesající koncentrací emicizumabu (viz Popis vybraných nežádoucích účinků a body 4.4 a 5.1).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombotická mikroangiopatie

Ve společných klinických studiích fáze III byla TMA hlášena u méně než 1 % pacientů (3/444) a u 9,7 % pacientů (3/31), kteří dostali nejméně jednu dávku aPCC během léčby emicizumabem. Všechny tři případy TMA se vyskytly po podání průměrného kumulativního množství > 100 U/kg/24 hodin aPCC během 24 hodin nebo delší doby během léčby (viz bod 4.4). Příznaky zahrnovaly trombocytopenii, mikroangiopatickou hemolytickou anémii a akutní poškození ledvin bez

těžkých deficitů aktivity ADAMTS13. 1 pacient pokračoval v léčbě přípravkem Hemlibra po odeznění TMA bez rekurence.

Trombotické příhody

Ve společných klinických studiích fáze III byly závažné trombotické příhody hlášeny u méně než 1 % pacientů (2/444) a u 6,5 % pacientů (2/31), kteří dostali nejméně jednu dávku aPCC během léčby emicizumabem. Obě závažné trombotické příhody se vyskytly po podání průměrného kumulativního množství > 100 U/kg/24 hodin aPCC během 24 hodin nebo delší doby během léčby. 1 pacient pokračoval v léčbě přípravkem Hemlibra po vyřešení trombotické příhody bez rekurence (viz bod 4.4).

Charakterizace interakce mezi léčbou emicizumabem a léčbou pomocí aPCC v klíčových klinických studiích

Bylo hlášeno 82 případů léčby pomocí aPCC* u pacientů léčených profylakticky přípravkem Hemlibra; v 8 z nich (10 %) bylo podáno průměrné kumulativní množství > 100 U/kg/24 hodin aPCC během 24 hodin nebo delší doby; 2 z těchto 8 případů byly spojeny s trombotickými příhodami a 3 z těchto 8 případů byly spojeny s TMA (tabulka 3). Se zbývajícími případy léčby pomocí aPCC nebyly spojeny žádné TMA ani trombotické příhody. 68 % všech případů léčby aPCC zahrnovalo pouze jedinou infuzi < 100 U/kg.

Tabulka 3 Charakterizace léčby pomocí aPCC* ve společných klinických studiích fáze III

Délka léčby pomocí aPCC	Průměrné kumulativní množství aPCC během 24 hodin (U/kg/24 hodin)		
	< 50	50–100	> 100
< 24 hodin	9	47	13
24 až 48 hodin	0	3	1 ^b
> 48 hodin	1	1	7 ^{a,a,b}

* Případ léčby pomocí aPCC je definován jako všechny dávky aPCC podané pacientovi z jakéhokoliv důvodu, dokud není léčba přerušena na dobu 36 hodin. Zahrnuje všechny případy léčby pomocí aPCC kromě těch, ke kterým došlo během prvních 7 dnů léčby přípravkem Hemlibra nebo 30 dnů po ukončení léčby přípravkem Hemlibra.

^a Trombotická mikroangiopatie

^b Trombotická příhoda

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu byly ve všech klinických studiích fáze III hlášeny velmi často (19,4 %). Všechny reakce v místě vpichu hlášené v klinických studiích přípravku Hemlibra byly nezávažné a mírné až střední intenzity a 94,9 % reakcí v místě vpichu bylo vyřešeno bez léčby. Nejčastějšími příznaky reakce v místě vpichu bylo zarudnutí kůže v místě vpichu (10,6 %), bolestivost v místě vpichu (4,1 %), svědění v místě vpichu (2,9 %) a otok v místě vpichu (2,7 %).

Imunogenita

Ve společných klinických studiích fáze III hodnotících přípravky Hemlibra byl výskyt neutralizujících protilátek proti emicizumabu spojených se snížením koncentrace emicizumabu méně častý (viz bod 5.1). U jednoho pacienta, u kterého se vyskytly neutralizující protilátky proti emicizumabu se snížením koncentrace emicizumabu, došlo ke ztrátě účinnosti (projevené jako průlomové krvácení) po pěti týdnech léčby a pacient později léčbu přípravkem Hemlibra ukončil (viz body 4.8 a 5.1).

Pediatrická populace

Studovaná pediatrická populace zahrnovala celkem 137 pacientů, z nichž 5 (3,6 %) byli kojenci a batolata (ve věku od 1 měsíce do méně než 2 let), 71 (51,8 %) byly děti (ve věku od 2 do méně než 12 let) a 61 (44,5 %) byli dospívající (ve věku od 12 do méně než 18 let). Bezpečnostní profil přípravku Hemlibra byl celkově konzistentní u kojenců, dětí, dospívajících i dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenost s předávkováním přípravku Hemlibra je omezená.

Příznaky

Náhodné předávkování může vést k hyperkoagulaci.

Léčba

Pacienti po náhodném předávkování se musí okamžitě obrátit na lékaře a musí být pečlivě sledováni.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika, jiná systémová hemostatika, ATC kód: B02BX06.

Mechanismus účinku

Emicizumab je humanizovaná monoklonální modifikovaná protilátka imunoglobulin G4 (IgG4) s bispecifickou strukturou protilátky.

Emicizumab přemostňuje aktivovaný faktor IX a faktor X, a tím nahrazuje funkci chybějícího FVIIIa potřebného k efektivní hemostáze.

Emicizumab nemá žádný strukturální vztah k FVIII ani není jeho sekvenčním homologem, a jako takový nevyvolává vznik ani nepřispívá ke vzniku přímého inhibitoru FVIII.

Farmakodynamické účinky

Profylaxe přípravkem Hemlibra zkracuje aPTT a zvyšuje vykazovanou aktivitu FVIII (měřenou pomocí chromogenního testu s humánními koagulačními faktory). Tyto dva farmakodynamické markery nereflektují skutečný hemostatický účinek emicizumabu *in vivo* (aPTT je nadměrně zkrácen a vykazovaná aktivita FVIII může být nadhodnocena), ale představují relativní indikátor prokoagulačního účinku emicizumabu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Hemlibra v rutinní profylaxi u pacientů s hemofilí A byla hodnocena v pěti klinických studiích (tři studie s dospělými a dospívajícími pacienty s hemofilí A s inhibitorem FVIII nebo bez inhibitoru FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 a HAVEN 4], pediatrická studie s pacienty

s hemofilíí A s inhibítorem FVIII [HAVEN 2] a studie s pacienty ve všech věkových kategoriích s lehkou nebo středně těžkou hemofilíí A bez inhibítoru FVIII [HAVEN 2]).

Klinické studie s dospělými a dospívajícími pacienty s inhibítorem FVIII nebo bez inhibítoru FVIII

Pacienti s hemofilíí A (ve věku ≥ 12 let a tělesnou hmotností > 40 kg) bez inhibítoru FVIII (studie BH30071 – HAVEN 3)

Studie HAVEN 3 byla randomizovaná, multicentrická otevřená klinická studie fáze III se 152 dospělými a dospívajícími pacienty s těžkou hemofilíí A mužského pohlaví (ve věku ≥ 12 let a tělesnou hmotností > 40 kg) bez inhibítoru FVIII po předchozí epizodické („on demand“) nebo profylaktické léčbě FVIII. Pacienti dostávali přípravek Hemlibra podávaný subkutánně v dávce 3 mg/kg jednou týdně během prvních 4 týdnů, po kterých následovala dávka buď 1,5 mg/kg jednou týdně (ramena A a D), nebo 3 mg/kg každé 2 týdny (rameno B), anebo nedostávali žádnou profylaxi (rameno C). Pacienti randomizovaní do ramene C mohli být po absolvování nejméně 24 týdnů bez profylaxe převedeni na přípravek Hemlibra (3 mg/kg každé 2 týdny). V případě výskytu dvou nebo více kvalifikujících krvácení (tj. spontánní a klinicky významná krvácení během rovnovážného stavu) bylo po 24 týdnech u pacientů v ramenu A a B povoleno titrační zvyšování dávky na 3 mg/kg jednou týdně. V ramenu D bylo titrační zvyšování dávky povoleno po druhém kvalifikujícím krvácení. V době primární analýzy byla udržovací dávka titračně zvýšena u 5 pacientů.

89 pacientů po předchozí epizodické („on demand“) léčbě FVIII bylo randomizováno v poměru 2 : 2 : 1 mezi profylaxi přípravkem Hemlibra buď jednou týdně (rameno A; n = 36), nebo každé 2 týdny (rameno B; n = 35), a rameno bez profylaxe (rameno C; n = 18) se stratifikací podle počtu krvácení v předchozích 24 týdnech (< 9 nebo ≥ 9). 63 pacientů po předchozí léčbě profylaktickým FVIII bylo zařazeno do ramene D s profylaxi přípravkem Hemlibra (1,5 mg/kg jednou týdně).

Primárním cílem studie bylo zhodnotit u pacientů po předchozí epizodické léčbě FVIII účinnost profylaktické léčby přípravkem Hemlibra jednou týdně (rameno A) nebo každé dva týdny (rameno B) ve srovnání s ramenem bez profylaxe (rameno C) na základě počtu krvácení vyžadujících léčbu koagulačními faktory (viz tabulka 4). Další cíle studie zahrnovaly hodnocení randomizovaného porovnání ramen A nebo B a ramena C z hlediska účinnosti profylaxe přípravkem Hemlibra při snižování počtu všech krvácení, spontánních krvácení, krvácení do kloubu a krvácení do cílového kloubu (viz tabulka 4) a hodnocení preferencí pacientů týkajících se léčby pomocí průzkumu preferencí.

Účinnost profylaxe přípravkem Hemlibra byla dále porovnávána s předchozí profylaktickou léčbou pomocí FVIII (rameno D) u pacientů, kteří se před zařazením zúčastnili neintervenní studie (NIS) (viz tabulka 5). Do porovnání byli zahrnuti pouze pacienti z NIS, protože údaje o krvácení a léčbě byly zaznamenány se stejnou úrovní podrobnosti jako ve studii HAVEN 3. NIS je observační studie, jejímž hlavním cílem je získat podrobné klinické údaje o krvácivých epizodách a používání léčivých přípravků k léčbě hemofilie A mimo rámec intervenčních studií.

Pacienti s hemofilíí A (ve věku ≥ 12 let) s inhibítorem FVIII (studie BH29884 – HAVEN 1)

Studie HAVEN 1 byla randomizovaná, multicentrická, otevřená klinická studie se 109 dospívajícími a dospělými pacienty s hemofilíí A mužského pohlaví (ve věku ≥ 12 let) s inhibítorem FVIII po předchozí epizodické nebo profylaktické léčbě bypassovými přípravky (aPCC a rFVIIa), pacienti dostávali v rámci studijní profylaktické léčby přípravek Hemlibra (ramena A, C a D) 3 mg/kg jednou týdně po dobu 4 týdnů, a poté 1,5 mg/kg jednou týdně, anebo nedostávali žádnou profylaxi (rameno B). Pacienti randomizovaní do ramene B mohli být po absolvování nejméně 24 týdnů bez profylaxe převedeni na přípravek Hemlibra. V případě výskytu dvou nebo více kvalifikujících krvácení (tj. spontánní a ověřená klinicky významná krvácení během rovnovážného stavu) bylo po 24 týdnech na profylaxi přípravkem Hemlibra povoleno titrační zvyšování dávky na 3 mg/kg jednou týdně. V době primární analýzy absolvovali dva pacienti titrační zvyšování udržovací dávky na 3 mg/kg jednou týdně.

53 pacientů po předchozí epizodické léčbě bypassovými přípravky („on demand“) bylo randomizováno v poměru 2 : 1 mezi profylaxi přípravkem Hemlibra (rameno A) a rameno bez profylaxe (rameno B) se stratifikací podle počtu krvácení v předchozích 24 týdnech (< 9 nebo ≥ 9).

49 pacientů po předchozí profylaktické léčbě bypassovými přípravky bylo zařazeno do ramene C s profylaxi přípravkem Hemlibra. 7 pacientů po předchozí epizodické léčbě bypassovými přípravky („on demand“), kteří se před zařazením účastnili NIS, ale nemohli být zařazeni do studie HAVEN 1 před uzavřením ramen A a B, byli zařazeni do ramene D s profylaxi přípravkem Hemlibra.

Primárním cílem studie bylo zhodnotit u pacientů po předchozí epizodické léčbě bypassovými přípravky („on demand“) léčebný účinek profylaxe přípravkem Hemlibra jednou týdně ve srovnání s absencí profylaxe (rameno A vs. rameno B) na počet krvácení vyžadujících léčbu koagulačními faktory v čase (minimálně 24 týdnů nebo do vysazení) (viz tabulka 6). Dalšími sekundárními cíli randomizovaného porovnání ramene A a B byly účinnost profylaxe přípravkem Hemlibra jednou týdně z hlediska snížení počtu všech krvácení, spontánních krvácení, krvácení do kloubu a krvácení do cílového kloubu (viz tabulka 6) a zhodnocení kvality života související se zdravím (HRQoL) a zdravotního stavu pacientů (viz tabulky 10 a 11). Střední doba expozice (+ SD) u všech pacientů ve studii byla 21,38 týdne (12,01). Střední doba expozice (+ SD) pro jednotlivá léčebná ramena byla následující: 28,86 týdne (8,37) v ramenu A, 8,79 (3,62) v ramenu B, 21,56 (11,85) v ramenu C a 7,08 (3,89) v ramenu D. Jeden pacient v ramenu A účast ve studii ukončil před nasazením přípravku Hemlibra.

Studie dále hodnotila účinnost profylaxe přípravkem Hemlibra jednou týdně ve srovnání s předchozí epizodickou a profylaktickou léčbou bypassovými přípravky („on demand“) (samostatná porovnání) u pacientů, kteří se před zařazením účastnili NIS (rameno A, resp. rameno C) (viz tabulka 7).

Pacienti s hemofilií A (ve věku ≥ 12 let) s inhibitory FVIII nebo bez inhibitoru faktoru VIII (studie BO39182 – HAVEN 4)

Přípravek Hemlibra byl hodnocen v jednoramenné, multicentrické klinické studii fáze III se 41 dospělými a dospívajícími pacienty s hemofilií A mužského pohlaví (ve věku ≥ 12 let a tělesnou hmotností > 40 kg) s inhibitory FVIII nebo pacienty s těžkou hemofilií A bez inhibitoru FVIII po předchozí epizodické („on demand“) nebo profylaktické léčbě bypassovými přípravky nebo FVIII. Pacienti byli na profylaxi přípravkem Hemlibra 3 mg/kg jednou týdně po dobu 4 týdnů, a poté 6 mg/kg každé 4 týdny. Primárním cílem studie bylo zhodnotit účinnost profylaxe přípravkem Hemlibra každé 4 týdny při udržování odpovídající kontroly krvácení na základě léčených krvácení. Dalšími cíli bylo zhodnotit klinickou účinnost profylaxe přípravkem Hemlibra z hlediska všech krvácení, léčených spontánních krvácení, léčených krvácení do kloubu a léčených krvácení do cílového kloubu (viz tabulka 8). Zároveň byly hodnoceny i preference pacientů týkající se léčby za pomoci průzkumu preferencí.

Pacienti (ve všech věkových kategoriích) s lehkou nebo středně těžkou hemofilií A bez inhibitoru FVIII (studie BO41423 – HAVEN 6)

Studie HAVEN 6 byla multicentrická, otevřená, jednoramenná klinická studie fáze III s 71 pacienty (ve všech věkových kategoriích) léčenými emicizumabem s lehkou (n = 20 [28,2 %]) nebo středně těžkou (n = 51 [71,8 %]) hemofilií A bez inhibitoru FVIII, kteří byli podle úsudku zkoušejícího lékaře indikováni k profylaxi. Většina pacientů (69 [97,2 %]) byli muži a 2 (2,8 %) byly ženy. Při zařazení do studie bylo 34 (47,9 %) pacientů na epizodické léčbě FVIII a 37 (52,1 %) pacientů bylo na profylaktické léčbě FVIII. Pacienti dostávali subkutánně přípravek Hemlibra 3 mg/kg jednou týdně během prvních čtyř týdnů, po kterých od týdne 5 pokračovali udržovací léčbou v jednom z následujících udržovacích režimů podle preference pacienta: 1,5 mg/kg jednou týdně (n = 24 [33,8 %]), 3 mg/kg každé dva týdny (n = 39 [54,9 %]) nebo 6 mg/kg každé čtyři týdny (n = 8 [11,3 %]). V případě výskytu dvou nebo více kvalifikujících krvácení (tj. spontánní a klinicky významná krvácení během rovnovážného stavu) bylo po 24 týdnech povoleno titrační zvyšování dávky na 3 mg/kg jednou týdně. V době interim analýzy nebyla udržovací dávka titračně zvýšena u žádného pacienta.

Primárním cílem účinnosti bylo zhodnotit účinnost profylaxe přípravkem Hemlibra na základě počtu krvácení vyžadujících léčbu koagulačními faktory v čase (tj. míra léčených krvácení, viz tabulka 9). Dalšími cíli bylo zhodnotit účinnost profylaxe přípravkem Hemlibra na základě počtu všech krvácení, spontánních krvácení, krvácení do kloubu a krvácení do cílového kloubu v čase a zhodnotit pacientem udávanou kvalitu života související se zdravím (HRQoL) pomocí dotazníku Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia (CATCH) v čase.

Výsledky účinnosti

HAVEN 3

Výsledky účinnosti profylaxe přípravkem Hemlibra ve srovnání s pacienty bez profylaxe z hlediska počtu léčených krvácení, všech krvácení, léčených spontánních krvácení, léčených krvácení do kloubu a léčených krvácení do cílového kloubu jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4 Studie HAVEN 3: anualizovaný počet krvácení v ramenu s profylaxí přípravkem Hemlibra ve srovnání s ramenem bez profylaxe u pacientů ve věku ≥ 12 let bez inhibitoru FVIII

Cíl	Rameno C: bez profylaxe (n = 18)	Rameno A: Hemlibra 1,5 mg/kg jednou týdně (n = 36)	Rameno B: Hemlibra 3 mg/kg každé 2 týdny (n = 35)
Léčená krvácení			
ABR (95% CI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% snížení (RR), hodnota p	NA	96 % (0,04); < 0,0001	97 % (0,03); < 0,0001
% pacientů bez krvácení (95% CI)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Medián ABR (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Všechna krvácení			
ABR (95% CI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% snížení (RR), hodnota p	NA	95 % (0,05); < 0,0001	94 % (0,06); < 0,0001
% pacientů bez krvácení (95% CI)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Léčená spontánní krvácení			
ABR (95% CI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% snížení (RR), hodnota p	NA	94 % (0,06); < 0,0001	98 % (0,02); < 0,0001
% pacientů bez krvácení (95% CI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Léčená krvácení do kloubu			
ABR (95% CI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% snížení (RR), hodnota p	NA	96 % (0,04); < 0,0001	97 % (0,03); < 0,0001
% pacientů bez krvácení (95% CI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Cíl	Rameno C: bez profylaxe (n = 18)	Rameno A: Hemlibra 1,5 mg/kg jednou týdně (n = 36)	Rameno B: Hemlibra 3 mg/kg každé 2 týdny (n = 35)
Léčená krvácení do cílového kloubu			
ABR (95% CI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% snížení (RR), hodnota p	NA	95 % (0,05); < 0,0001	95 % (0,05); < 0,0001
% pacientů bez krvácení (95% CI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
<p>Ke stanovení poměru relativních rizik a intervalu spolehlivosti (CI) byl použit model negativní binomiální regrese (NBR) a hodnota p ze stratifikovaného Waldova testu porovnávající míry krvácení mezi specifikovanými rameny.</p> <p>Rameno C: zahrnuje pouze období bez profylaxe.</p> <p>Definice krvácení jsou upravena podle kritérií ISTH.</p> <p>Léčená krvácení: krvácení léčená pomocí FVIII.</p> <p>Všechna krvácení: krvácení léčená a neléčená pomocí FVIII.</p> <p>V případě pacientů s titračním zvyšováním dávky zahrnuje pouze údaje před zvyšováním dávky.</p> <p>Pacienti exponovaní emicizumabu zahájili expozici nasycovací dávkou 3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů.</p> <p>ABR = anualizovaná míra krvácení; CI = interval spolehlivosti; RR = poměr relativních rizik; IQR = mezikvartilové rozmezí od 25. do 75. percentilu; NA = neuplatňuje se</p>			

V intra-individuální analýze v klinické studii HAVEN 3 vedla profylaxe přípravkem Hemlibra ke statisticky a klinicky významnému ($p < 0,0001$) snížení (68 %) počtu léčených krvácení ve srovnání s předchozí profylaktickou léčbou FVIII zaznamenanou v NIS před zařazením (viz tabulka 5).

Tabulka 5 Studie HAVEN 3: intra-individuální srovnání anualizované míry krvácení (léčená krvácení) při profylaxi přípravkem Hemlibra ve srovnání s předchozí profylaxí FVIII

Cíl	Rameno D v NIS: předchozí profylaxe FVIII (n = 48)	Rameno D: Hemlibra 1,5 mg/kg jednou týdně (n = 48)
Medián délky účinnosti (týdnů)	30,1	33,7
Léčená krvácení		
ABR (95% CI)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% snížení (RR), hodnota p	68 % (0,32); < 0,0001	
% pacientů bez krvácení (95% CI)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Medián ABR (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
<p>Ke stanovení poměru relativních rizik a intervalu spolehlivosti (CI) byl použit model negativní binomiální regrese (NBR) a hodnota p ze stratifikovaného Waldova testu porovnávající ABR mezi specifikovanými rameny.</p> <p>Intra-individuální srovnávací údaje z NIS. Zahrnuti jsou pouze pacienti, kteří se účastnili NIS i studie HAVEN 3.</p> <p>V případě pacientů s titračním zvyšováním dávky zahrnuje pouze údaje před zvyšováním dávky.</p> <p>Léčená krvácení = krvácení léčená pomocí FVIII. Definice krvácení jsou upravena podle kritérií ISTH.</p> <p>ABR = anualizovaná míra krvácení; CI = interval spolehlivosti; RR = poměr relativních rizik; IQR = mezikvartilové rozmezí od 25. do 75. percentilu.</p> <p>I když byla při profylaxi emicizumabem pozorována vyšší adherence než při předchozí profylaxi FVIII, nebylo možné určit žádný rozdíl v ABR u pacientů s dávkami FVIII $\geq 80\%$ nebo $< 80\%$ odpovídající profylaktické dávce podle standardních požadavků uvedených v informacích o přípravku (vzhledem k malým velikostem vzorků by se údaje měly interpretovat s opatrností).</p> <p>Vzhledem ke krátkému poločasu FVIII nelze předpokládat žádný přetrvávající účinek po jeho vysazení.</p> <p>Pod dohledem se musí podat pouze prvních pět dávek emicizumabu, aby byla zaručena jeho bezpečnost a zvládnuta injekční technika. Podobně jako u profylaxe FVIII, podávání léku samotným pacientem bylo povoleno pro všechny další dávky emicizumabu.</p> <p>Všichni pacienti byli léčeni specialisty na hemofilii, kteří potvrdili, že pacientům zahrnutým do intraindividuálního srovnání byla podána odpovídající profylaxe FVIII, a tím doložili ekvivalentní obvyklou profylaktickou péči poskytnutou v jednotlivých centrech jednotlivým pacientům.</p>		

HAVEN 1

Výsledky účinnosti profylaxe přípravkem Hemlibra ve srovnání s pacienty bez profylaxe z hlediska počtu léčených krvácení, všech krvácení, léčených spontánních krvácení, léčených krvácení do kloubu a léčených krvácení do cílového kloubu jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Studie HAVEN 1: anualizovaný počet krvácení v ramenu s profylaxí přípravkem Hemlibra ve srovnání s ramenem bez profylaxe u pacientů ve věku ≥ 12 let s inhibitorem FVIII

Cíl	Rameno B: bez profylaxe n = 18	Rameno A: Hemlibra 1,5 mg/kg jednou týdně n = 35
Léčená krvácení		
ABR (95% CI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% snížení (RR), hodnota p	87 % (0,13); < 0,0001	
% pacientů bez krvácení (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Medián ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Všechna krvácení		
ABR (95% CI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% snížení (RR), hodnota p	80 % (0,20); < 0,0001	
% pacientů bez krvácení (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Léčená spontánní krvácení		
ABR (95% CI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% snížení (RR), hodnota p	92 % (0,08); < 0,0001	
% pacientů bez krvácení (95% CI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Léčená krvácení do kloubu		
ABR (95% CI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% snížení (RR), hodnota p	89 % (0,11); 0,0050	
% pacientů bez krvácení (95% CI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Léčená krvácení do cílového kloubu		
ABR (95% CI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% snížení (RR), hodnota p	95 % (0,05); 0,0002	
% pacientů bez krvácení (95% CI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Ke stanovení poměru relativních rizik a intervalu spolehlivosti (CI) byl použit model negativní binomiální regrese (NBR) a hodnota p ze stratifikovaného Waldova testu porovnávající míry krvácení mezi specifikovanými rameny.		
Rameno B: zahrnuje pouze období bez profylaxe.		
Definice krvácení jsou upravena podle kritérií ISTH.		
Léčená krvácení = krvácení léčená pomocí bypassových přípravků.		
Všechna krvácení = krvácení léčená a neléčená pomocí bypassových přípravků.		
V případě pacientů s titračním zvyšováním dávky zahrnuje pouze údaje před zvyšováním dávky.		
Pacienti exponovaní emicizumabu zahájili expozici nasyčovací dávkou 3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů.		
ABR = výskyt krvácení za rok; CI = interval spolehlivosti; RR = poměr relativních rizik; IQR = mezikvartilové rozmezí od 25. do 75. percentilu.		

V intra-individuální analýze ve studii HAVEN 1 vedla profylaxe přípravkem Hemlibra ke statisticky a klinicky významnému ($p = 0,0003$) snížení (79 %) počtu krvácení u léčených krvácení ve srovnání s předchozí profylaktickou léčbou bypassovými přípravky zaznamenanou v NIS před zařazením (viz tabulka 7).

Tabulka 7 Studie HAVEN 1: intra-individuální srovnání anualizované míry krvácení (léčená krvácení) pro profylaxi přípravkem Hemlibra a předchozí profylaxi bypassovými přípravky (pacienti z NIS)

Cíl	Rameno C_{NIS}: předchozí profylaktická léčba bypassovým přípravkem	Rameno C: Hemlibra 1,5 mg/kg jednou týdně
	n = 24	n = 24
Léčená krvácení		
ABR (95% CI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% pacientů bez krvácení (95% CI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Medián ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% snížení (RR), hodnota p	79 % (0,21); 0,0003	
<p>Ke stanovení poměru relativních rizik a intervalu spolehlivosti (CI) byl použit model negativní binomiální regrese (NBR) a hodnota p ze stratifikovaného Waldova testu porovnávající ABR mezi specifikovanými rameny.</p> <p>Intra-individuální srovnávací údaje z NIS.</p> <p>Zahrnutí jsou pouze pacienti, kteří se účastnili NIS i studie HAVEN 1.</p> <p>V případě pacientů s titračním zvyšováním dávky zahrnuje pouze údaje před zvyšováním dávky.</p> <p>Léčená krvácení = krvácení léčená pomocí bypassových přípravků.</p> <p>Definice krvácení jsou upraveny podle kritérií ISTH.</p> <p>ABR = výskyt krvácení za rok; CI = interval spolehlivosti; RR = poměr relativních rizik; IQR = mezikvartilové rozmezí od 25. do 75. percentilu.</p> <p>I když byla při profylaxi emicizumabem pozorována vyšší adherence než při předchozí profylaxi bypassovými přípravky (BPA), nebylo možné určit žádný rozdíl v ABR u pacientů s dávkami BPA \geq 80 % nebo $<$ 80 % odpovídající profylaktické dávce podle standardních požadavků uvedených v informacích o přípravku (vzhledem k malým velikostem vzorků by se údaje měly interpretovat s opatrností).</p> <p>Vzhledem ke krátkému poločasu bypassových přípravků nelze předpokládat žádný přetrvávající účinek po jeho vysazení.</p> <p>Pod dohledem se musí podat pouze prvních pět dávek emicizumabu, aby byla zaručena jeho bezpečnost a zvládnuta injekční technika. Podobně jako u profylaxe BPA, podávání léku samotným pacientem bylo povoleno pro všechny další dávky emicizumabu.</p>		

HAVEN 4

Výsledky primární analýzy účinnosti profylaxe přípravkem Hemlibra každé 4 týdny z hlediska počtu léčených krvácení, všech krvácení, léčených spontánních krvácení, léčených krvácení do kloubu a léčených krvácení do cílového kloubu jsou uvedeny v tabulce 8. Účinnost byla hodnocena u 41 pacientů ve věku ≥ 12 let s mediánem doby pozorování 25,6 týdnů (rozmezí od 24,1 do 29,4 týdnů).

Tabulka 8 Studie HAVEN 4: anualizovaný počet krvácení v ramenu s profylaxí přípravkem Hemlibra u pacientů ve věku ≥ 12 let s inhibítorem faktoru VIII nebo bez inhibítora FVIII

Cíl	Hemlibra 6 mg/kg každé 4 týdny		
	^a ABR (95% CI)	^b Medián ABR (IQR)	% bez krvácení (95% CI)
n	41	41	41
Léčená krvácení	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Všechna krvácení	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Léčená spontánní krvácení	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Léčená krvácení do kloubu	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Léčená krvácení do cílového kloubu	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

^a Výpočet pomocí modelu negativní binomiální regrese (NBR)
^b Vypočtená ABR
Definice krvácení jsou upravena podle kritérií ISTH.
Léčená krvácení: krvácení léčená pomocí FVIII nebo rFVIIa.
Všechna krvácení: krvácení léčená a neléčená pomocí FVIII nebo rFVIIa.
Pacienti exponovaní emicizumabu zahájili léčbu nasycovací dávkou 3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů.
ABR = anualizovaná míra krvácení; CI = interval spolehlivosti; IQR = mezikvartilové rozmezí od 25. do 75. percentilu.

HAVEN 6 (interim analýza)

Účinnost byla hodnocena u 51 pacientů se středně těžkou hemofilií A ve věku od 2 do 56 let s mediánem doby pozorování 30,4 týdnů (rozmezí: 17,4–61,7). Interim výsledky účinnosti profylaxe přípravkem Hemlibra u pacientů se středně těžkou hemofilií (viz bod 4.1) z hlediska počtu léčených krvácení, všech krvácení, léčených spontánních krvácení, léčených krvácení do kloubu a léčených krvácení do cílového kloubu jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9 Studie HAVEN 6: anualizovaný počet krvácení v ramenu s profylaxí přípravkem Hemlibra u pacientů se středně těžkou hemofilií A bez inhibitoru FVIII

	^c Hemlibra 1,5 mg/kg každý týden, 3 mg/kg každé 2 týdny nebo 6 mg/kg každé 4 týdny		
Cíl	^a ABR (95% CI)	^b Medián ABR (IQR)	% bez krvácení (95% CI)
n	51	51	51
Léčená krvácení	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Všechna krvácení	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Léčená spontánní krvácení	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Léčená krvácení do kloubu	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Léčená krvácení do cílového kloubu	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]

^a Výpočet pomocí modelu negativní binomiální regrese (NBR).
^b Vypočtená ABR.
Definice krvácení jsou upravena podle kritérií ISTH.
Léčená krvácení: krvácení léčená pomocí FVIII.
Všechna krvácení: krvácení léčená a neléčená pomocí FVIII.
Pacienti exponovaní emicizumabu zahájili expozici nasycovací dávkou 3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů.
ABR = anualizovaná míra krvácení; CI = interval spolehlivosti; IQR = mezikvartilové rozmezí od 25. do 75. percentilu.
^c 1,5 mg/kg každý týden (n = 16); 3 mg/kg každé 2 týdny (n = 30); 6 mg/kg každé 4 týdny (n = 5).

Parametry související se zdravím

Klinické studie HAVEN hodnotily kvalitu života související se zdravím (HRQoL) a zdravotní stav pomocí měřítek k hodnocení klinických parametrů. Studie HAVEN 1 a 2 používaly dotazník pro dospělé pacienty s hemofilií A (ve věku ≥ 18 let) Haemophilia-specific Quality of Life (Haem-A-QoL), resp. verzi pro dospívající pacienty s hemofilií (Haemo-QoL-SF, ve věku od 8 do < 18 let) ke stanovení skóre tělesného zdraví (tj. bolestivé otoky, přítomnost bolesti v kloubech, bolest při pohybu, obtíže při chůzi na delší vzdálenost a potřeba více času na přípravu) a celkového skóre (součet všech skóre) jako protokolem definovaných zájmových cílových parametrů. Studie HAVEN 2 navíc používala dotazník Adapted InhibQoL s aspekty zátěže pro pečovatele k získání parametrů HRQoL udávaných pečovatelem u pediatrických pacientů mladších 12 let. Studie HAVEN 6 hodnotila HRQoL u dospělých a pediatrických pacientů a u pečovatelů pediatrických pacientů pomocí dotazníku Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia (CATCH). Hodnotily se domény vnímání rizik a vlivu hemofilie na každodenní činnosti, společenské činnosti, rekreační činnosti a práci/studium a zátěž činností souvisejících s léčbou a zátěž léčby. Ke stanovení změny zdravotního stavu bylo použito skóre indexu utilit (IUS) a vizuální analogová škála (VAS) z pětiúrovňového dotazníku EuroQol Five-Dimension-Five-Levels Questionnaire (EQ-5D-5L).

Parametry související se zdravím ve studii HAVEN 1

V této studii byla výchozí celková skóre (střední = 41,14, resp. 44,58) a skóre na škále tělesného zdraví (střední = 52,41, resp. 57,19) u pacientů s profylaxí přípravkem Hemlibra a u pacientů bez profylaxe podobná. Tabulka 10 uvádí souhrnné srovnání celkového skóre Haem-A-QoL a skóre na škále tělesného zdraví při hodnocení po 24 týdnech léčby s výchozími hodnotami pro rameno s profylaxí přípravkem Hemlibra (rameno A) a pro rameno bez profylaxe (rameno B). Rameno s profylaxí přípravkem Hemlibra jednou týdně vykazovalo statisticky a klinicky významné zlepšení ve srovnání s ramenem bez profylaxe v předem stanoveném parametru HaemA-QoL skóre na škále tělesného zdraví při hodnocení v týdnu 25.

Tabulka 10 Studie HAVEN 1: změna skóre Haem-A-QoL pro tělesné zdraví a celkového skóre při profylaxi přípravkem Hemlibra versus bez profylaxe u pacientů ve věku ≥ 18 let s inhibítorem FVIII

Skóre Haem-A-QoL v týdnu 25	Rameno B: bez profylaxe (n = 14)	Rameno A: Hemlibra 1,5 mg/kg jednou týdně (n = 25)
Skóre tělesného zdraví (od 0 do 100)		
Upravený průměr	54,17	32,61
Rozdíl v upravených průměrech (95% CI)	21,55 (7,89; 35,22)	
Hodnota p	0,0029	
Celkové skóre (od 0 do 100)		
Upravený průměr	43,21	29,2
Rozdíl v upravených průměrech (95% CI)	14,01 (5,56; 22,45)	
Rameno B: zahrnuje pouze období bez profylaxe. V případě pacientů s titračním zvyšováním dávky zahrnuje pouze údaje před zvyšováním dávky. Pacienti exponovaní emicizumabu zahájili expozici nasycovací dávkou 3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů. Skóre Haem-A-QoL leží v intervalu od 0 do 100; nižší skóre odpovídají lepší kvalitě života související se zdravím. Klinicky smysluplný rozdíl: celkové skóre: 7 bodů; tělesné zdraví: 10 bodů. Analýzy jsou založené na údajích pacientů, kteří poskytli své výchozí odpovědi a odpovědi během zhodnocení ve 25. týdnu.		

Parametry týkající se zdravotního stavu ve studii HAVEN 1

Tabulka 11 uvádí souhrnné srovnání EQ-5D-5L IUS a VAS při hodnocení po 24 týdnech léčby s výchozími hodnotami pro rameno s profylaxí přípravkem Hemlibra (rameno A) a pro rameno bez profylaxe (rameno B).

Tabulka 11 Studie HAVEN 1: skóre EQ-5D-5L v týdnu 25 u pacientů ve věku ≥ 12 let

Skóre EQ-5D-5L po 24 týdnech	Rameno B: bez profylaxe (n = 16)	Rameno A: Hemlibra 1,5 mg/kg jednou týdně (n = 29)
Vizuální analogová škála		
Upravený průměr	74,36	84,08
Rozdíl v upravených průměrech (95% CI)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Skóre indexu utilit		
Upravený průměr	0,65	0,81
Rozdíl v upravených průměrech (95% CI)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Rameno B: zahrnuje pouze období bez profylaxe. V případě pacientů s titračním zvyšováním dávky zahrnuje pouze údaje před zvyšováním dávky. Pacienti exponovaní emicizumabu zahájili expozici nasycovací dávkou 3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů. Vyšší skóre odpovídá lepší kvalitě života. Klinicky smysluplný rozdíl: VAS: 7 bodů; skóre indexu utilit: 0,07 bodu. Analýzy jsou založené na údajích pacientů, kteří poskytli své výchozí odpovědi a odpovědi během zhodnocení ve 25. týdnu.		

Parametry související se zdravím ve studii HAVEN 6

Studie HAVEN 6 hodnotila kvalitu života související se zdravím (HRQoL) u pacientů ve všech věkových kategoriích se středně těžkou hemofilií A v týdnu 25 pomocí dotazníku CATCH. Dotazník CATCH (verze 1.0) je validovaný nástroj k hodnocení vlivu hemofilie a její léčby. Pro dospělé pacienty, pediatrické pacienty a pečovatele pediatrických pacientů se používají různé verze dotazníku.

HRQoL na profylaxi přípravkem Hemlibra zůstávala obecně stálá; v doméně dotazníku CATCH pro zátěž léčby bylo zjištěno konzistentní zlepšení ve všech skupinách respondentů.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti s hemofilií A ve věku do méně než 12 let nebo od 12 do 17 let s tělesnou hmotností < 40 kg s inhibitorem FVIII (studie BH29992 – HAVEN 2)

Profylaxe přípravkem Hemlibra jednou týdně byla hodnocena v multicentrické, otevřené klinické studii s jedním ramenem s pediatrickými pacienty s hemofilií A (mladšími 12 let nebo ve věku od 12 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg) s inhibitorem FVIII. Pacienti byli na profylaxi přípravkem Hemlibra 3 mg/kg jednou týdně po dobu prvních 4 týdnů, a poté 1,5 mg/kg jednou týdně.

Studie hodnotila farmakokinetiku (PK), bezpečnost a účinnost profylaxe přípravkem Hemlibra jednou týdně ve srovnání s předchozí epizodickou a profylaktickou léčbou bypassovými přípravky u pacientů, kteří se před zařazením účastnili NIS (intra-individuální srovnání).

Výsledky účinnosti

HAVEN 2 (interim-analýza)

V době interim analýzy byla účinnost hodnocena u 59 pacientů ve věku < 12 let s profylaxi přípravkem Hemlibra jednou týdně po dobu nejméně 12 týdnů včetně 4 pacientů ve věku < 2 let, 17 pacientů ve věku od 2 do < 6 let a 38 pacientů ve věku od 6 do < 12 let. Výskyt krvácení za rok a procento pacientů bez krvácení byly stanoveny výpočtem (viz tabulka 12). Medián doby pozorování těchto pacientů byl 29,6 týdne (rozmezí od 18,4 do 63,0 týdne).

Tabulka 12 Studie HAVEN 2: přehled účinnosti (interim analýza)

Cíl	^aABR (95% CI) ^bn = 59	^cMedián ABR (IQR) ^bn = 59	% bez krvácení (95% CI) ^bn = 59
Léčená krvácení	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Všechna krvácení	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Léčená spontánní krvácení	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Léčená krvácení do kloubu	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Léčená krvácení do cílového kloubu	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR = anualizovaná míra krvácení; CI = interval spolehlivosti; IQR = mezikvartilové rozmezí od 25. do 75. percentilu.
^a Výpočet pomocí modelu negativní binomiální regrese (NBR).
^b Údaje o účinnosti pro léčené pacienty ve věku < 12 let, kteří se účastnili studie HAVEN 2 nejméně 12 týdnů (n = 59), vzhledem k tomu, že studie se zaměřovala především na hodnocení léčebného účinku podle věku.
^c Vypočtená ABR.
Definice krvácení jsou upravena podle kritérií ISTH.
Léčená krvácení: krvácení léčená pomocí bypassových přípravků.
Všechna krvácení: krvácení léčená a neléčená pomocí bypassových přípravků.
Pacienti exponovaní emicizumabu zahájili expozici nasycovací dávkou 3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů.

V intra-individuální analýze vedla profylaxe přípravkem Hemlibra jednou týdně ke klinicky významnému (98 %) snížení počtu léčených krvácení u 18 pediatrických pacientů nejméně po 12 týdnech profylaxe přípravkem Hemlibra ve srovnání s počtem krvácení zaznamenaným u těchto pacientů v NIS před zařazením (tabulka 13).

Tabulka 13 Studie HAVEN 2: intra-individuální srovnání anualizované míry krvácení (léčená krvácení) při profylaxi přípravkem Hemlibra ve srovnání s předchozí profylaxí bypassovými přípravky

Cíl	Předchozí léčba bypassovými přípravky* (n = 18)	Profylaxe přípravkem Hemlibra (n = 18)
Léčená krvácení		
ABR (95% CI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% snížení (RR)	98 % (0,02)	
% pacientů bez krvácení (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Medián ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
<p>* 15 z 18 pacientů po předchozí profylaktické léčbě; 3 pacienti po předchozí epizodické léčbě („on demand“). Ke stanovení poměru relativních rizik a intervalu spolehlivosti (CI) byl použit model negativní binomiální regrese (NBR) a hodnota p ze stratifikovaného Waldova testu porovnávající ABR mezi specifikovanými rameny.</p> <p>Intra-individuální srovnávací údaje z NIS.</p> <p>Zahrnutí jsou pouze pacienti, kteří se účastnili NIS i studie HAVEN 2.</p> <p>Definice krvácení jsou upravena podle kritérií ISTH.</p> <p>Léčená krvácení: krvácení léčená pomocí bypassových přípravků.</p> <p>Pacienti exponovaní emicizumabu zahájili expozici nasycovací dávkou 3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů.</p> <p>ABR = anualizovaná míra krvácení; CI = interval spolehlivosti; RR = poměr relativních rizik; IQR = mezikvartilové rozmezí od 25. do 75. percentilu.</p> <p>I když byla při profylaxi emicizumabem pozorována vyšší adherence než při předchozí profylaxi bypassovými přípravky (BPA), nebylo možné určit žádný rozdíl v ABR u pacientů s dávkami BPA $\geq 80\%$ nebo $< 80\%$ odpovídající profylaktické dávce podle standardních požadavků uvedených v informacích o přípravku (vzhledem k malým velikostem vzorků by se údaje měly interpretovat s opatrností).</p> <p>Vzhledem ke krátkému poločasu bypassových přípravků nelze předpokládat žádný přetrvávající účinek po jeho vysazení.</p> <p>Pod dohledem se musí podat pouze prvních pět dávek emicizumabu, aby byla zaručena jeho bezpečnost a zvládnuta injekční technika. Podobně jako u profylaxe BPA, podávání léku samotným pacientem bylo povoleno pro všechny další dávky emicizumabu.</p>		

Parametry související se zdravím u pediatrické populace

Parametry související se zdravím ve studii HAVEN 2

Ve studii HAVEN 2 byla hodnocena kvalita života související se zdravím (HRQoL) u pacientů ve věku od ≥ 8 do < 12 let v týdnu 25 pomocí pediatrického dotazníku Haemo-QoL-SF (viz tabulka 14). Dotazník Haemo-QoL-SF je validním a spolehlivým měřítkem HRQoL. HRQoL u pacientů ve věku < 12 let byla dále hodnocena v týdnu 25 pomocí dotazníku pro pečovatele Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden (viz tabulka 14). Dotazník Adapted InhibQoL je validním a spolehlivým měřítkem HRQoL.

Tabulka 14 Studie HAVEN 2: změna v týdnu 25 oproti výchozí hodnotě pro skóre tělesného zdraví pacientů (ve věku < 12 let) po profylaxi přípravkem Hemlibra hlášené pacienty a pečovateli

	Haemo-QoL-SF
Skóre tělesného zdraví (0–100)^a	
Střední výchozí skóre (95% CI) (n = 18)	29,5 (16,4 až 42,7)
Střední změna oproti výchozí hodnotě (95% CI) (n = 15)	-21,7 (-37,1 až -6,3)
Adapted InhibQoL	
Skóre tělesného zdraví (0–100)^a	
Střední výchozí skóre (95% CI) (n = 54)	37,2 (31,5 až 42,8)
Střední změna oproti výchozí hodnotě (95% CI) (n = 43)	-32,4 (-38,6 až -26,2)
^a Nižší skóre (záporná změna) odpovídají lepšímu fungování. Analýzy jsou založené na údajích pacientů, kteří poskytli své výchozí odpovědi a odpovědi během zhodnocení ve 25. týdnu.	

Zkušenosti s použitím bypassových přípravků nebo FVIII během drobných chirurgických zákroků a jiných výkonů jsou omezené. O použití bypassového přípravku nebo FVIII během drobných chirurgických zákroků a jiných výkonů rozhodoval zkoušející lékař.

Pacienti na profylaxi emicizumabem, u kterých dojde k průlomovému krvácení, mají být léčeni dostupnými způsoby léčby. Pokyny týkající se bypassových přípravků jsou uvedeny v bodě 4.4.

Imunogenita

Stejně jako všechny terapeutické bílkoviny může i léčba emicizumabem vyvolat imunitní odpověď. Ve společných klinických studiích absolvovalo celkem 739 pacientů vyšetření na protilátky proti emicizumabu. Třicet šest pacientů (4,9 %) bylo pozitivních na přítomnost protilátek proti emicizumabu. U 19 pacientů (2,6 %) se jednalo o protilátky proti emicizumabu neutralizující *in vitro*. Neutralizující protilátky proti emicizumabu neměly klinicky významný účinek na farmakokinetiku ani účinnost přípravku Hemlibra u 15 z těchto 19 pacientů, zatímco u čtyř pacientů (0,5 %) bylo zjištěno snížení plazmatických koncentrací emicizumabu. U jednoho pacienta (0,1 %) s neutralizujícími protilátkami proti emicizumabu se snížením plazmatických koncentrací emicizumabu došlo ke ztrátě účinnosti po pěti týdnech léčby a pacient léčbu přípravkem Hemlibra ukončil. Bezpečnostní profil přípravku Hemlibra byl celkově podobný u pacientů s protilátkami proti emicizumabu (včetně neutralizujících protilátek) i u pacientů bez nich (viz body 4.4 a 4.8).

Starší populace

Studie HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 a HAVEN 6 hovoří ve prospěch použití přípravku Hemlibra u pacientů s hemofilí A ve věku 65 a více let. Dostupné omezené údaje nenaznačují žádné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti u pacientů ve věku 65 a více let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika emicizumabu byla stanovena pomocí non-kompartmentální analýzy zdravých subjektů a populační farmakokinetické analýzy databáze složené ze 389 pacientů s hemofilí A.

Absorpce

Absorpční poločas po subkutánním podání u pacientů s hemofilí A byl 1,6 dne.

Střední (\pm SD) minimální (trough) plazmatické koncentrace emicizumabu po násobných subkutánních aplikacích 3 mg/kg jednou týdně během prvních 4 týdnů u pacientů s hemofilí A dosáhly hodnot $52,6 \pm 13,6$ $\mu\text{g/ml}$ v týdnu 5.

Predikované střední hodnoty (\pm SD) C_{trough} a C_{max} a poměry $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ v rovnovážném stavu při doporučených udržovacích dávkách 1,5 mg/kg jednou týdně, 3 mg/kg každé 2 týdny nebo 6 mg/kg každé 4 týdny jsou uvedeny v tabulce 15.

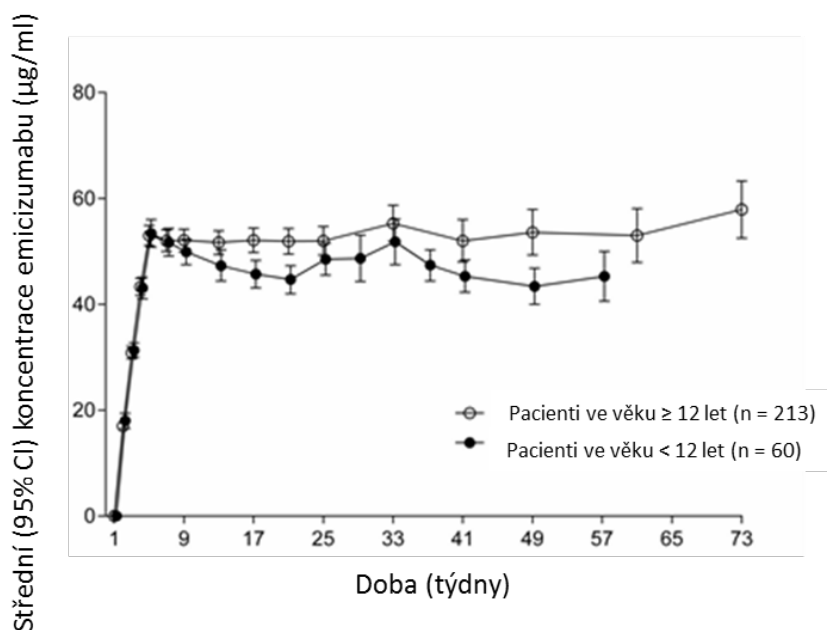
Tabulka 15 Střední (\pm SD) koncentrace emicizumabu v rovnovážném stavu

Parametry	Udržovací dávka		
	1,5 mg/kg jednou týdně	3 mg/kg každé 2 týdny	6 mg/kg každé 4 týdny
$C_{\text{max, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
Poměr $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$

$C_{\text{avg, ss}}$ = průměrná koncentrace v rovnovážném stavu; $C_{\text{max, ss}}$ = maximální plazmatická koncentrace v rovnovážném stavu; $C_{\text{trough, ss}}$ = minimální (trough) koncentrace v rovnovážném stavu.
Farmakokinetické parametry odvozené z populačního farmakokinetického (PK) modelu.

Obdobné PK profily byly zjištěny po režimu jednou týdně (3 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů, a poté 1,5 mg/kg/týden) u dospělých / dospívajících (ve věku ≥ 12 let) a dětí (ve věku < 12 let) (viz obrázek 1).

Obrázek 1 Střední (\pm 95% CI) plazmatická koncentrace emicizumabu versus časové profily u pacientů ve věku ≥ 12 let (studie HAVEN 1 a HAVEN 3) ve srovnání s pacienty ve věku < 12 let (studie HAVEN 2)



Absolutní biologická dostupnost u zdravých subjektů po subkutánní aplikaci 1 mg/kg byla mezi 80,4 % a 93,1 % podle místa vpichu. Podobné farmakokinetické profily byly zjištěny po subkutánní aplikaci do břicha, paže a stehna. Emicizumab lze aplikovat do kteréhokoliv z těchto míst na těle (viz bod 4.2).

Distribuce

Po aplikaci jediné intravenózní dávky 0,25 mg/kg emicizumabu zdravým subjektům byl objem distribuce v rovnovážném stavu 106 ml/kg (tj. 7,4 l u dospělého s tělesnou hmotností 70 kg).

Zdánlivý objem distribuce (V/F) odhadovaný na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s hemofilí A po násobných subkutánních dávkách emicizumabu byl 10,4 l.

Biotransformace

Metabolismus emicizumabu nebyl studován. IgG protilátky jsou katabolizovány hlavně lysozomální proteolýzou, po které je organismus vyloučí nebo znovu použije.

Eliminace

Po intravenózní aplikaci 0,25 mg/kg zdravým subjektům byla celková clearance emicizumabu 3,26 ml/kg/den (tj. 0,228 l/d u dospělého s tělesnou hmotností 70 kg) a střední terminální poločas byl 26,7 dne.

Eliminační poločas po jediné subkutánní aplikaci zdravým subjektům byl přibližně 4 až 5 týdnů.

Po násobných subkutánních aplikacích pacientům s hemofilí A byla zdánlivá clearance 0,272 l/den a eliminační zdánlivý poločas byl 26,8 dne.

Linearita

Emicizumab vykazoval u pacientů s hemofilí A farmakokinetiku úměrnou dávce po první dávce přípravku Hemlibra v rozmezí dávek od 0,3 do 6 mg/kg. Expozice ($C_{avg, ss}$) více dávkám je srovnatelná u dávek 1,5 mg/kg týdně, 3 mg/kg každé 2 týdny a u dávek 6 mg/kg každé 4 týdny.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Vliv věku na farmakokinetiku emicizumabu byl hodnocen pomocí populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 5 kojenců (ve věku od ≥ 1 měsíce do < 2 let), 55 pediatrických (méně než 12 let) a 50 dospívajících (od 12 do < 18 let) pacientů s hemofilí A. Věk farmakokinetiku emicizumabu u pediatrických pacientů neovlivňoval.

Starší pacienti

Vliv věku na farmakokinetiku emicizumabu byl hodnocen pomocí populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 13 pacientů ve věku nejméně 65 let (žádní pacienti nebyli starší 77 let). Relativní biologická dostupnost se s věkem snižovala, ale nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice emicizumabu u pacientů < 65 let a pacientů ≥ 65 let.

Rasa

Rasa podle populačních farmakokinetických analýz pacientů s hemofilí A farmakokinetiku emicizumabu neovlivňuje. Tento demografický faktor nevyžaduje žádnou úpravu dávkování.

Pohlaví

Údaje pro pacientky jsou příliš omezené pro závěry.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie věnované vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku emicizumabu.

Většina pacientů s hemofilii A v populační farmakokinetické analýze měla normální funkci ledvin ($n = 332$; clearance kreatininu [CLcr] ≥ 90 ml/min) nebo mírnou poruchu funkce ledvin ($n = 27$; CLcr = 60–89 ml/min). Mírná porucha funkce ledvin neovlivnila farmakokinetiku emicizumabu. Údaje o použití přípravku Hemlibra u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené (pouze 2 pacienti s CLcr = 30–59 ml/min) a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici. Dopad středně těžké a těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku emicizumabu nelze vyvodit.

Emicizumab je monoklonální protilátka, která se vylučuje katabolicky, a ne renální cestou. U pacientů s poruchou funkce ledvin se proto nepředpokládá nutnost změny dávky.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie vlivu poruchy funkce jater na farmakokinetiku emicizumabu. Většina pacientů s hemofilii A v populační farmakokinetické analýze měla normální funkci jater (bilirubin a AST \leq horní mez normálních hodnot (ULN), $n = 300$) nebo lehkou poruchu funkce jater (bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin 1,0 až $1,5 \times$ ULN a jakákoliv AST, $n = 51$). Pouze 6 pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce jater ($1,5 \times$ ULN $<$ bilirubin $\leq 3 \times$ ULN a jakákoliv AST). Lehká porucha funkce jater farmakokinetiku emicizumabu neovlivňovala (viz bod 4.2). Bezpečnost a účinnost emicizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly dosud hodnoceny. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater byli zahrnuti do klinických studií. Údaje o použití přípravku Hemlibra u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

Emicizumab je monoklonální protilátka, která se vylučuje katabolicky, a ne jaterní cestou. U pacientů s poruchou funkce jater se proto nepředpokládá nutnost změny dávky.

Další zvláštní populace

Modelace ukazuje, že méně časté dávkování u pacientů s hypoalbuminemií a nízkou tělesnou hmotností v důsledku věku vede k nižším expozičním emicizumabu; simulace naznačují, že by tito pacienti stále měli prospěch z klinicky významné kontroly krvácení. Do klinických studií nebyli zařazeni žádní pacienti s těmito znaky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neprokazují žádná zvláštní rizika pro člověka podle studií akutní toxicity s podáním opakovaných dávek, které zahrnovaly farmakologické cílové parametry bezpečnosti a cílové parametry reprodukční toxicity.

Fertilita

Emicizumab v maximálních hodnocených dávkách 30 mg/kg/týden (ekvivalentních 11násobku humánní expozice v maximální dávce 3 mg/kg/týden podle AUC) nevyvolával žádné toxikologické změny reprodukčních orgánů samců ani samic makaka jávského.

Teratogenita

Nejsou k dispozici žádné údaje o možných nežádoucích účincích emicizumabu na embryofetální vývoj.

Reakce v místě vpichu

Po subkutánním podání u zvířat bylo pozorováno reverzibilní krvácení, perivaskulární mononukleární buněčná infiltrace, degenerace/nekróza podkoží a otok endotelia v podkoží.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin
Histidin
Kyselina asparagová
Poloxamer 188
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility mezi přípravkem Hemlibra a polypropylenovými nebo polykarbonátovými injekčními stříkačkami a jehlami z nerezové oceli.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok

2 roky.

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok

2 roky.

Neotevřené injekční lahvičky lze po vyjmutí z chladničky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) až po dobu 7 dnů.

Neotevřené injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě, lze vrátit do chladničky. V případě lahviček, které jsou na určitou dobu vyjmuty z chladničky, a pak opět uloženy do chladničky, nesmí celková doba uchovávání mimo chladničku překročit 7 dnů. Lahvičky nesmí být nikdy vystaveny teplotám nad 30 °C. Lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě déle než 7 dnů nebo které byly vystaveny teplotám nad 30 °C, musí být zlikvidovány.

Propíchnutá injekční lahvička a naplněná injekční stříkačka

Léčivý přípravek přepravený z injekční lahvičky do injekční stříkačky musí být z mikrobiologického hlediska okamžitě použit. Není-li použit okamžitě, nese odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání do použití uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok

Injekční lahvička 3 ml z čirého skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou potaženou fluoro-pryskyřičným filmem a s hliníkovým uzávěrem s šedým plastovým odtrhovacím krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 12 mg emicizumabu v 0,4 ml injekčního roztoku. Krabice obsahuje jednu injekční lahvičku.

Injekční lahvička 3 ml z čirého skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou potaženou fluoro-pryskyřičným filmem a s hliníkovým uzávěrem se světle modrým plastovým odtrhovacím krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 30 mg emicizumabu v 1 ml injekčního roztoku. Krabice obsahuje jednu injekční lahvičku.

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok

Injekční lahvička 3 ml z čirého skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou potaženou fluoro-pryskyřičným filmem a s hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým odtrhovacím krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 60 mg emicizumabu v 0,4 ml injekčního roztoku. Krabice obsahuje jednu injekční lahvičku.

Injekční lahvička 3 ml z čirého skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou potaženou fluoro-pryskyřičným filmem a s hliníkovým uzávěrem s tyrkysovým plastovým odtrhovacím krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 105 mg emicizumabu v 0,7 ml injekčního roztoku. Krabice obsahuje jednu injekční lahvičku.

Injekční lahvička 3 ml z čirého skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou potaženou fluoro-pryskyřičným filmem a s hliníkovým uzávěrem s hnědým plastovým odtrhovacím krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mg emicizumabu v 1 ml injekčního roztoku. Krabice obsahuje jednu injekční lahvičku.

Injekční lahvička 3 ml z čirého skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou potaženou fluoro-pryskyřičným filmem a s hliníkovým uzávěrem se žlutým plastovým odtrhovacím krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg emicizumabu ve 2 ml injekčního roztoku. Krabice obsahuje jednu injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok léčivého přípravku Hemlibra je sterilní roztok bez konzervantů, který je připravený k aplikaci subkutánní injekcí bez nutnosti ředění.

Před aplikací zkontrolujte, zda přípravek Hemlibra neobsahuje žádné pevné částice nebo nezměnil barvu. Přípravek Hemlibra je bezbarvý až nažloutlý roztok. Jestliže roztok obsahuje pevné částice nebo změnil barvu, zlikvidujte jej.

Lahvičkou netřepejte.

Injekční lahvičky s injekčním roztokem přípravku Hemlibra jsou určeny výhradně k jednorázovému použití.

K odběru roztoku přípravku Hemlibra z injekční lahvičky a k subkutánní aplikaci je zapotřebí injekční stříkačka, jehla určená k nabrání léku a injekční jehla.

Viz doporučená kritéria uvedená níže:

K aplikaci až 1 ml roztoku přípravku Hemlibra se používá injekční stříkačka 1 ml. K aplikaci více než 1 ml až 2 ml roztoku Hemlibra se používá injekční stříkačka 2 až 3 ml.

Pokyny pro kombinování injekčních lahviček jsou uvedeny v návodu k použití přípravku Hemlibra. K dosažení předepsané dávky v jedné injekci se nemají kombinovat lahvičky přípravku Hemlibra s různými koncentracemi (30 mg/ml a 150 mg/ml).

Injekční stříkačka 1 ml

Kritérium: Průhledná polypropylenová nebo polykarbonátová injekční stříkačka s krytem Luer-lock, s dělením po 0,01 ml.

Injekční stříkačka 2 až 3 ml

Kritérium: Průhledná polypropylenová nebo polykarbonátová injekční stříkačka s krytem Luer-lock, s dělením po 0,1 ml.

Injekční jehla s filtrem určená k nabrání léku

Kritéria pro injekční jehlu s filtrem určenou k nabrání léku: nerezová ocel se spojkou Luer-lock, velikost 18 G, délka 35 mm (1½"), obsahující 5µm filtr a optimálně s polotupým hrotem.

Injekční jehla

Kritérium: nerezová ocel se spojkou Luer-lock, velikost 26 G (přijatelné rozmezí: 25 až 27 G), optimální délka 9 mm (3/8"), maximální délka 13 mm (½"), optimálně s bezpečnostním prvem.

Podrobnější informace o podání jsou uvedeny v bodě 4.2 a příbalové informaci (část 7, Návod k použití).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok

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

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

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. února 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 15. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilej
Švýcarsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

● Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

● Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Hemlibra na trh se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě musí dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních medií, způsobu distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační program je zaměřen na zvyšování povědomí a poskytování informací o známkách a příznacích některých významných zjištěných rizik tromboembolických příhod a trombotické mikroangiopatie (TMA) spojené se současným podáváním emicizumabu a aktivovaného koncentráту protrombinového komplexu (aPCC) a důležitých potenciálních rizik život ohrožujícího krvácení důsledkem nesprávné interpretace standardních koagulačních testů (nespolehlivé u pacientů léčených emicizumabem) a poskytnutí informací o tom, jak je léčit.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Hemlibra uveden na trh, měli všichni zdravotníci pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat a používat přípravek Hemlibra, přístup k těmto edukačním materiálům:

- Edukační materiály pro lékaře
- Edukační materiály pro pacienta/pečovatele
- Edukační materiály pro laboratorního odborníka
- Karta pacienta

Edukační materiály pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky
- **Příručka pro zdravotnické pracovníky** má obsahovat následující nejdůležitější sdělení:
 - Stručný úvod k emicizumabu (chemická třída, způsob účinku, farmakodynamika a indikace)
 - Relevantní informace o (např. závažnost, četnost, čas do nástupu, případně reverzibilita) následujících bezpečnostních rizicích spojených s používáním přípravku Hemlibra:
 - tromboembolické příhody spojené se současným podáváním emicizumabu a aPCC
 - TMA spojená se současným podáváním emicizumabu a aPCC
 - život ohrožující krvácení důsledkem nesprávné interpretace standardních koagulačních testů (nespolehlivé u pacientů léčených emicizumabem)
 - Pokyny týkající se užívání bypassových přípravků podávaných současně s emicizumabem, včetně následujících informací:
 - Léčba profylaktickými bypassovými přípravky má být ukončena den před zahájením léčby emicizumabem.
 - Lékaři mají se všemi pacienty a/nebo pečovateli mluvit o přesné dávce a dávkování bypassových přípravků, pokud je to třeba při podávání profylaxe emicizumabem.
 - Emicizumab zvyšuje koagulační potenciál pacienta a dávka a doba trvání léčby bypassovými přípravky mohou vyžadovat úpravu v závislosti na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.
 - U všech koagulačních činidel (aPCC, rFVIIa, FVIII atd.) je třeba zvážit ověření krvácení před opakovanou dávkou.
 - Podání aPCC je možné pouze v případě, že nejsou k dispozici žádné další možnosti léčby/alternativy a podávání aPCC dle doporučeného dávkovacího režimu je jedinou možností léčby.
 - Lékaři musí pečlivě zvážit riziko TMA a tromboembolie oproti riziku krvácení při zvažování léčby aPCC.
 - Informace o vzájemném působení emicizumabu a určitých laboratorních koagulačních testů, což může ovlivnit jejich spolehlivost, pokud jde o výsledky týkající se emicizumabu, a varování, že by tyto testy neměly být používány pro sledování aktivity emicizumabu, určení nutnosti dávkování náhradních faktorů nebo měření inhibitoru FVIII.
 - Informace o testech a metodách neovlivňovaných emicizumabem, které mohou být použity k hodnocení koagulačních parametrů během léčby se specifickými úvahami pro testy chromogenní aktivity FVIII.

- Přehled laboratorních testů, na které nemá emicizumab vliv.
- Nezbytnost poskytnout Kartu pacienta všem pacientům, kteří jsou léčeni emicizumabem, a připomenutí, že ji musí vždy nosit u sebe a ukázat ji všem zdravotnickým pracovníkům, kteří by pacienta mohli léčit, a laboratorním odborníkům, kteří budou provádět koagulační testy.
- Připomenutí hlášení případných nežádoucích účinků spojených s použitím emicizumabu.

Edukační materiály pro pacienta/pečovatele mají obsahovat:

- Příbalovou informaci
- Příručku pro pacienta/pečovatele
- **Příručka pro pacienta/pečovatele** má obsahovat následující klíčové informace:
 - Co je emicizumab, jak je testován a jak emicizumab používat.
 - Varování ohledně rizika spojeného se současným podáváním bypassových přípravků a přípravku Hemlibra a nutnost informování lékaře, pokud dostávají aPCC při předepisování nebo při podávání přípravku Hemlibra.
 - Popis znaků a symptomů následujících významných bezpečnostních rizik a upozornění na to, že je důležité okamžitě přestat podávat přípravek Hemlibra spolu s aPCC a informovat ošetřujícího lékaře v případě, že se vyskytnou následující příznaky:
 - rozpad červených krvinek (TMA)
 - krevní sraženiny (tromboembolie).
 - Informace, že mají obdržet Kartu pacienta a upozornění, že ji musí nosit neustále u sebe a ukázat ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který by je mohl léčit.
 - Informace o vzájemném působení emicizumabu a určitých laboratorních koagulačních testů, což může ovlivnit jejich spolehlivost, a o tom, že je důležité ukázat Kartu pacienta jakémukoli zdravotnickému pracovníkovi, který je může léčit, a laboratornímu odborníkovi, který bude provádět jejich koagulační testy.
 - Připomenutí hlášení případných nežádoucích účinků ošetřujícímu lékaři.

Edukační materiály pro laboratorního odborníka mají obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro laboratorní odborníky
- **Příručka pro laboratorní odborníky** má obsahovat následující klíčové informace:
 - Chemická třída, způsob účinku, farmakodynamika a indikace emicizumabu.
 - Informace o vzájemném působení emicizumabu a určitých laboratorních koagulačních testů, což může ovlivnit jejich spolehlivost, pokud jde o výsledky týkající se emicizumabu, a varování, že by tyto testy neměly být používány pro sledování aktivity emicizumabu, určení nutnosti dávkování náhradních faktorů nebo měření inhibitoru FVIII.
 - Informace o testech a metodách, které nejsou ovlivňovány emicizumabem a které se mohou používat na hodnocení koagulačních parametrů v době léčby, přičemž je nutné vzít v potaz specifické aspekty týkající se chromogenních testů na stanovení aktivity FVIII.
 - Seznam laboratorních testů, které nejsou ovlivňovány emicizumabem.
 - Doporučení, aby ředitel laboratoře kontaktoval ošetřujícího lékaře pacienta v případě abnormálních výsledků testů.

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové informace:

- Připomenutí nutnosti nosit Kartu pacienta neustále u sebe včetně naléhavého případu a ukázat ji každému lékaři, nemocničnímu pracovníkovi, pečovateli, laboratornímu odborníkovi nebo lékárníkovi z důvodu poskytnutí informace o léčbě emicizumabem a případných rizicích.
- Informace o závažných život ohrožujících tromboembolických příhodách nebo TMA, které mohly být pozorovány u současného podávání emicizumabu s aPCC u pacientů s emicizumabem podávaným v rámci profylaxe.
- Pokyny k užívání bypassových přípravků současně s emicizumabem a doporučení pro dávkování u pacientů, kteří vyžadují léčbu bypassovými přípravky během operace.

- Varování týkající se vzájemného působení emicizumabu a určitých laboratorních koagulačních testů, což může ovlivnit jejich spolehlivost, a informaci, že jednofaktorová vyšetření na bázi chromogenních nebo imunologických metod nejsou emicizumabem ovlivněna a mohou být použita k hodnocení koagulačních parametrů během léčby, se zvláštním ohledem na testy chromogenní aktivity faktoru VIII.
- Kontaktní informace na lékaře, který pacientovi emicizumab předepsal.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok
emicizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 0,4 ml obsahuje 12 mg emicizumabu v koncentraci 30 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina asparagová, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička
12 mg/0,4 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Lahvičkou netřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/18/1271/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

hemlibra 12 mg

17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok
emicizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Lahvičkou netřepejte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

12 mg/0,4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok
emicizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 1 ml obsahuje 30 mg emicizumabu v koncentraci 30 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina asparagová, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička
30 mg/1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Lahvičkou netřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/18/1271/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

hemlibra 30 mg

17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok
emicizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Lahvičkou netřepejte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 mg/1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok
emicizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 0,4 ml obsahuje 60 mg emicizumabu v koncentraci 150 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina asparagová, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička
60 mg/0,4 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Lahvičkou netřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/18/1271/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

hemlibra 60 mg

17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok
emicizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Lahvičkou netřepejte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 mg/0,4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok
emicizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 0,7 ml obsahuje 105 mg emicizumabu v koncentraci 150 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina asparagová, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička
105 mg/0,7 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Lahvičkou netřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/18/1271/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

hemlibra 105 mg

17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok
emicizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Lahvičkou netřepejte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

105 mg/0,7 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok
emicizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 1 ml obsahuje 150 mg emicizumabu v koncentraci 150 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina asparagová, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička
150 mg/1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Lahvičkou netřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/18/1271/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

hemlibra 150 mg

17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok
emicizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Lahvičkou netřepejte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mg/1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok
emicizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička se 2 ml obsahuje 300 mg emicizumabu v koncentraci 150 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina asparagová, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička
300 mg/2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Lahvičkou netřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/18/1271/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

hemlibra 300 mg

17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok
emicizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Lahvičkou netřepejte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 mg/2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Hemlibra 30 mg/ml injekční roztok emicizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Spolu s příbalovou informací dostanete od Vašeho lékaře kartu pacienta s důležitými bezpečnostními informacemi, kterým musíte věnovat pozornost. Noste kartu pacienta při sobě.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hemlibra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hemlibra používat
3. Jak se přípravek Hemlibra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hemlibra uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hemlibra a k čemu se používá

Co je přípravek Hemlibra

Přípravek Hemlibra obsahuje účinnou látku emicizumab. Patří do skupiny léčivých přípravků, která se nazývají „monoklonální protilátky“. Monoklonální protilátky jsou druhem bílkovin, které rozpoznávají určitý cíl v těle a váží se na něj.

K čemu se přípravek Hemlibra používá

Přípravek Hemlibra je určen pro pacienty všech věkových kategorií s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII):

- s inhibítorem faktoru VIII
- bez inhibítora faktoru VIII, kteří mají:
 - těžkou formu onemocnění (hodnota faktoru VIII v krvi je nižší než 1 %)
 - středně těžkou formu onemocnění (hodnota faktoru VIII v krvi je 1 až 5 %) se závažným krvácivým fenotypem.

Hemofilie A je dědičné onemocnění způsobené nedostatkem faktoru VIII, což je látka nezbytná pro srážení krve a zastavování jakéhokoli krvácení.

Tento léčivý přípravek se používá k zabránění krvácení nebo ke snížení počtu krvácivých příhod u pacientů s touto poruchou.

U některých pacientů s hemofilií A může dojít k tvorbě inhibítora faktoru VIII (protilátky proti faktoru VIII), který brání účinku náhradního faktoru VIII.

Jak přípravek Hemlibra působí

Přípravek Hemlibra nahrazuje funkci chybějícího aktivovaného faktoru VIII potřebného k účinnému srážení krve. Struktura přípravku Hemlibra se liší od faktoru VIII, a proto není účinek přípravku Hemlibra ovlivněn inhibitory faktoru VIII.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hemlibra používat

Nepoužívejte přípravek Hemlibra

- jestliže jste alergický(á) na emicizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). V případě nejistoty se před použitím přípravku Hemlibra poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Je velmi důležité, abyste se předtím, než začnete přípravek Hemlibra používat, poradil(a) s lékařem, kdy a jak máte během léčby přípravkem Hemlibra používat „bypassové přípravky“ (přípravky, které pomáhají srážení krve, ale fungují na jiném principu než faktor VIII). **Z tohoto důvodu může být třeba úprava léčby bypassovými přípravky při léčbě přípravkem Hemlibra.** K bypassovým přípravkům patří např. „aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu“ (aPCC) a „rekombinantní FVIIa“ (rFVIIa). Při používání aPCC pacienti, kteří zároveň používali přípravek Hemlibra, byly zjištěny závažné a potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky:

Potenciálně závažné nežádoucí účinky souběžného používání aPCC a přípravku Hemlibra

- **Rozpad červených krvinek (trombotická mikroangiopatie)**
 - Jde o závažné a potenciálně život ohrožující onemocnění.
 - Onemocnění může poškozovat výstelku krevních cév a vést k tvorbě krevních sraženin v tenkých krevních cévách. V některých případech tím může docházet k poškození ledvin a jiných orgánů.
 - Buďte obezřetní, jestliže máte vysoké riziko pro toto onemocnění (měl(a) jste Vy nebo člen rodiny v minulosti toto onemocnění) nebo jestliže užíváte léky, které mohou zvýšit riziko vzniku tohoto onemocnění, jako je cyklosporin, chinin nebo takrolimus.
 - Je důležité, abyste se seznámil(a) s příznaky trombotické mikroangiopatie pro případ, že by se u Vás rozvinula (přehled příznaků je uveden v bodě 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Jestliže si povšimnete nebo jestliže si pečovateli povšimne jakýchkoliv příznaků trombotické mikroangiopatie, **okamžitě přestaňte používat přípravek Hemlibra a aPCC a obraťte se na lékaře.**

- **Krevní sraženiny (tromboembolie)**
 - Ve vzácných případech může dojít k ucpání krevní cévy krevní sraženinou, které může ohrožovat život.
 - Je důležité, abyste se seznámil(a) s příznaky těchto vnitřních krevních sraženin pro případ, že by u Vás došlo k jejich tvorbě (přehled příznaků je uveden v části 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Jestliže si povšimnete nebo jestliže si pečovateli povšimne jakýchkoliv příznaků krevních sraženin v krevních cévách, **okamžitě přestaňte používat přípravek Hemlibra a aPCC a obraťte se na lékaře.**

Další důležité informace o přípravku Hemlibra

- **Tvorba protilátek (imunogenita)**

- Můžete si všimnout ztráty kontroly krvácení při Vaší předepsané dávce tohoto přípravku. Důvodem může být tvorba protilátek proti tomuto léčivému přípravku.

Okamžitě se obraťte na lékaře, jestliže Vy nebo Váš pečovatel zaznamenáte nárůst počtu krvácení. Pokud u Vás tento léčivý přípravek přestane účinkovat, lékař se může rozhodnout pro změnu léčby.

Děti do 1 roku věku

U dětí mladších jednoho roku se krevní systém stále rozvíjí. Pokud je Vaše dítě mladší jednoho roku, může lékař předepsat přípravek Hemlibra pouze po pečlivém zvážení očekávaných přínosů a rizik při používání tohoto přípravku.

Další léčivé přípravky a přípravek Hemlibra

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Používání bypassového přípravku během používání přípravku Hemlibra
 - **Před zahájením používání přípravku Hemlibra se poradte s lékařem a pečlivě dodržujte jeho pokyny o tom, kdy a v jaké dávce a termínech máte bypassový přípravek používat.** Přípravek Hemlibra zvyšuje srážlivost krve. Budete proto možná potřebovat snížit dávku bypassového přípravku ve srovnání s dávkou používanou před nasazením přípravku Hemlibra.
 - aPCC používejte **pouze tehdy**, pokud nejsou k dispozici žádné jiné možnosti léčby. Pokud ale musíte aPCC použít, poradte se s lékařem, máte-li za to, že budete celkem potřebovat více než 50 jednotek/kg aPCC. Další informace o používání aPCC souběžně s přípravkem Hemlibra jsou uvedeny v části 2: „Upozornění na potenciálně závažné nežádoucí účinky souběžného používání aPCC a přípravku Hemlibra“.
 - Navzdory omezeným zkušenostem se souběžným podáváním antifibrinolytik s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených přípravkem Hemlibra byste měl(a) vědět, že může existovat možnost trombotických příhod při užívání antifibrinolytik podávaných intravenózně v kombinaci s aPCC nebo rFVIIa.

Laboratorní vyšetření

Jestliže používáte přípravek Hemlibra před laboratorními vyšetřeními srážlivosti krve, oznamte to lékaři. Přípravek Hemlibra v krvi může zkreslovat některé výsledky laboratorních vyšetření.

Těhotenství a kojení

- Během léčby přípravkem Hemlibra a po dobu 6 měsíců po poslední injekci přípravku Hemlibra musíte používat účinnou antikoncepční metodu.
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se s lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Lékař porovná přínos, který by měla léčba přípravkem Hemlibra pro Vás, s rizikem pro dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by tento léčivý přípravek ovlivnil Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Hemlibra používá

Přípravek Hemlibra se dodává v jednorázových injekčních lahvičkách jako roztok, který je připravený k aplikaci bez nutnosti ředění. Léčbu přípravkem Hemlibra zahájí lékař s kvalifikací pro léčbu hemofilie. Vždy používejte přípravek přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se zdravotnickým pracovníkem.

Vedení záznamů

Při každém použití přípravku Hemlibra zaznamenejte název a číslo šarže přípravku.

Jaké množství přípravku Hemlibra se používá

Dávkování přípravku Hemlibra závisí na Vaší tělesné hmotnosti, Váš lékař vypočítá množství (v mg) a odpovídající množství roztoku přípravku Hemlibra (v ml), který má být aplikován:

- Režim nasycovací dávky: Týden 1 až 4: Dávka je 3 miligramy na každý 1 kilogram tělesné hmotnosti a podává se injekčně jednou týdně.
- Režim udržovací dávky: Týden 5 a dále: Dávka je buď 1,5 miligramu na každý 1 kilogram tělesné hmotnosti a podává se injekčně jednou týdně, nebo 3 miligramy na každý 1 kilogram tělesné hmotnosti a podává se injekčně každé 2 týdny, nebo 6 miligramů na každý 1 kilogram tělesné hmotnosti a podává se injekčně každé 4 týdny.

Rozhodnutí o tom, zda bude použita udržovací dávka 1,5 mg/kg jednou týdně, 3 mg/kg každé 2 týdny nebo 6 mg/kg každé 4 týdny, má být přijato po poradě s lékařem a případně pečovatelem.

Při sestavování celkového objemu pro podání **nesměšujte** různé koncentrace roztoku přípravku Hemlibra (30 mg/ml a 150 mg/ml) v jedné injekci.

Množství roztoku přípravku Hemlibra podané při každé aplikaci nesmí přesáhnout objem větší než 2 ml na injekci.

Jak se přípravek Hemlibra podává

Jestliže si přípravek Hemlibra aplikujete sám (sama) nebo jestliže Vám jej aplikuje pečovatel, musíte se pečlivě seznámit s pokyny v bodě 7, „Návod k použití“, a musíte tyto pokyny dodržovat.

- Přípravek Hemlibra se aplikuje podkožní (subkutánní) injekcí.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak se injekce aplikuje.
- Po zaškolení byste měl(a) být schopen (schopna) aplikovat injekci přípravku doma, a to samostatně nebo s pomocí pečovatele.
- Sevřete kůži v očištěném místě vpichu palcem a ukazováčkem volné ruky, abyste mohl(a) zavést jehlu správně pod kůži. Sevření kůže mezi prsty je důležité, abyste jehlu zavedl(a) pod kůži (do tukové tkáně), ale ne hlouběji (do svalů). Aplikace do svalů by mohla být nepříjemná.
- Injekce se připravuje a aplikuje v čistém prostředí bez choroboplodných zárodků pomocí tzv. aseptické techniky. Podrobnosti o technice Vám poskytne lékař nebo zdravotní sestra.

Kam se přípravek Hemlibra aplikuje

- Lékař Vám ukáže místa na těle, která jsou vhodná pro aplikaci přípravku Hemlibra.
- Doporučuje se aplikace do přední části kolem pasu (dolní část břicha), vnější části paží nebo přední části stehen. Injekci aplikujte pouze v doporučených místech.
- Při každé aplikaci použijte jiné doporučené místo vpichu (přední část kolem pasu, vnější část paží nebo přední část stehen) než při předchozí aplikaci.

- Injekce neaplikujte v místech se zarudlou, zhmožděnou, citlivou nebo zatvrdlou kůží nebo v místech se znaménky nebo jizvami.
- Při používání přípravku Hemlibra musí být k aplikaci jiných přípravků aplikovaných podkožní injekcí zvoleno jiné místo.

Používání injekčních stříkaček a jehel

- K odběru roztoku přípravku Hemlibra z injekční lahvičky a k podkožní aplikaci se používá injekční stříkačka, jehla s 5mikrometrovým filtrem určená k nabrání léku a injekční jehla.
- Injekční stříkačky, jehly s filtrem určené k nabrání léku a injekční jehly nejsou součástí balení. Další informace jsou uvedeny v bodě 6, „Pomůcky k aplikaci přípravku Hemlibra, které nejsou součástí balení“.
- Ke každé injekci použijte vždy novou injekční jehlu a po jednorázovém použití jehlu zlikvidujte.
- K aplikaci až 1 ml roztoku přípravku Hemlibra se používá injekční stříkačka 1 ml.
- K aplikaci více než 1 ml až 2 ml roztoku přípravku Hemlibra se používá injekční stříkačka 2 až 3 ml.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Hemlibra lze použít u dětí a dospívajících bez ohledu na věk.

- Dítě si může léčivý přípravek aplikovat samo pouze v případě, že se lékař dítěte dohodne s rodičem nebo pečovatelem dítěte, že je to pro dítě vhodné. Samostatná aplikace dítětem mladším 7 let se nedoporučuje.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hemlibra, než jste měl(a)

Jestliže si aplikujete nebo jestliže Vám pečovatel aplikuje nadměrné množství přípravku Hemlibra, okamžitě to oznamte lékaři. Může Vám hrozit riziko nežádoucích účinků, jako jsou krevní sraženiny. Přípravek Hemlibra vždy používejte podle pokynů lékaře a v případě pochybností se poradte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hemlibra

- Jestliže vynecháte plánovanou injekci, aplikujte vynechanou dávku co nejdříve před dnem další plánované dávky. Pak pokračujte v aplikaci přípravku podle plánu. Neaplikujte dvě dávky ve stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hemlibra

Před vysazením přípravku Hemlibra se poradte s lékařem. Po vysazení přípravku Hemlibra nemusíte být nadále chráněn(a) vůči krvácení.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky souběžného používání aPCC a přípravku Hemlibra

Jestliže zaznamenáte nebo jestliže Váš pečovatel zaznamená jakýkoliv z následujících nežádoucích účinků, **okamžitě přestaňte používat přípravek Hemlibra a aPCC a obraťte se na lékaře:**

- **Rozpad červených krvinek (trombotická mikroangiopatie):**
 - zmatenost, slabost, otok paží a nohou, zežloutnutí kůže a očního bělma, nejasná bolest břicha nebo zad, pocit na zvracení, zvracení nebo omezené močení – může se jednat o příznaky trombotické mikroangiopatie.
- **Krevní sraženiny (tromboembolie):**
 - otok, pocit tepla, bolest nebo zarudnutí – může se jednat o příznaky krevní sraženiny v žíle pod povrchem kůže.
 - bolest hlavy, znecitlivění obličeje, bolest nebo otok očí nebo zhoršení zraku – může se jednat o příznaky krevní sraženiny na očním pozadí.
 - zčernání kůže – může jít o příznak těžkého poškození kožní tkáně.

Ostatní nežádoucí účinky spojené s přípravkem Hemlibra

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob

- reakce v místě vpichu (zčervenání, svědění, bolest)
- bolest hlavy
- bolest kloubů

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob

- horečka
- bolest svalů
- průjem
- svědivá vyrážka nebo kopřivka (urtikarie)
- kožní vyrážka

Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob

- rozpad červených krvinek (trombotická mikroangiopatie)
- krevní sraženina v žíle na očním pozadí (trombóza kavernózního splavu)
- těžké poškození kožní tkáně (kožní nekróza)
- krevní sraženina v žíle pod povrchem kůže (povrchová tromboflebitida)
- otok obličeje, jazyka a/nebo krku a/nebo potíže s polykáním nebo kopřivka společně s potížími s dýcháním, což nasvědčuje angioedému
- ztráta účinku nebo snížená odpověď na léčbu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hemlibra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřené injekční lahvičky lze po vyjmutí z chladničky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) až po dobu 7 dnů. Neotevřené injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě, lze vrátit do chladničky. Celková doba uchovávání přípravku při pokojové teplotě nesmí překročit 7 dnů.

Injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě déle než 7 dnů nebo které byly vystaveny teplotám nad 30 °C, zlikvidujte.

Přípravek Hemlibra přepravený z injekční lahvičky do injekční stříkačky okamžitě použijte. Roztok ve stříkačce neukládejte do chladničky.

Před použitím léčivého přípravku roztok zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Roztok musí být bezbarvý až nažloutlý. Zakalený roztok, roztok se změněnou barvou nebo s obsahem pevných částic nepoužívejte.

Veškeré zbytky roztoku zlikvidujte odpovídajícím způsobem. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hemlibra obsahuje

- Léčivou látkou je emicizumab. Jedna injekční lahvička přípravku Hemlibra obsahuje 12 mg (0,4 ml v koncentraci 30 mg/ml) nebo 30 mg (1 ml v koncentraci 30 mg/ml) emicizumabu.
- Dalšími složkami jsou arginin, histidin, kyselina asparagová, poloxamer 188 a voda pro injekci.

Jak přípravek Hemlibra vypadá a co je obsahem balení

Přípravek Hemlibra je injekční roztok. Přípravek Hemlibra je bezbarvý až nažloutlý roztok.

Každé balení přípravku Hemlibra obsahuje 1 skleněnou injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pomůcky k aplikaci přípravku Hemlibra, které nejsou součástí balení

K odběru roztoku přípravku Hemlibra z injekční lahvičky a k podkožní aplikaci je zapotřebí injekční stříkačka, jehla určená k nabrání léku a injekční jehla (viz bod 7, „Návod k použití“).

Injekční stříkačky

- **Injekční stříkačka 1 ml:** Průhledná polypropylenová nebo polykarbonátová injekční stříkačka s krytem Luer-lock, s dělením po 0,01 ml, **nebo**
- **Injekční stříkačka 2 až 3 ml:** Průhledná polypropylenová nebo polykarbonátová injekční stříkačka s krytem Luer-lock, s dělením po 0,1 ml.

Jehly

- **Jehla s filtrem určená k nabrání léku:** Nerezová ocel se spojkou Luer-lock, velikost 18 G, délka 35 mm (1½"), obsahující 5mikrometrový filtr a optimálně s polotupým hrotem, **a**
- **Injekční jehla:** Nerezová ocel se spojkou Luer-lock, velikost 26 G (přijatelné rozmezí: 25 až 27 G), optimální délka 9 mm (3/8"), maximální délka 13 mm (½"), optimálně s bezpečnostním prvem.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Jehla s filtrem určená k nabrání léku (pro nabrání přípravku Hemlibra z injekční lahvičky do injekční stříkačky)



Návod k použití Hemlibra Injekce Jednodávková(é) injekční lahvička(y)

Před aplikací přípravku Hemlibra si přečtete návod k použití. Je důležité, abyste mu rozuměl(a) a dodržoval(a) jej. Zdravotnický pracovník nebo lékař Vám musí před první aplikací předvést, jakým způsobem se injekce přípravku Hemlibra správně připravuje a aplikuje. V případě jakýchkoliv dotazů se obraťte na zdravotnického pracovníka.

Důležité informace:

- Jestliže Vám zdravotnický pracovník neukázal, jak se přípravek aplikuje, **neaplikujte** jej sobě ani jiné osobě.
- Zkontrolujte, zda je na krabici a na označení injekční lahvičky uveden název Hemlibra.
- Před otevřením injekční lahvičky si přečtete označení na injekční lahvičce a zkontrolujte, zda máte přípravek v síle (silách) potřebné (potřebných) k aplikaci předepsané dávky. K podání celkové předepsané dávky může být zapotřebí použít více než 1 injekční lahvičku.
- Zkontrolujte datum ukončení použitelnosti na krabici a na označení injekční lahvičky. Po datu ukončení použitelnosti přípravek **nepoužívejte**.
- **Injekční lahvičku použijte pouze jednou.** Po aplikaci dávky veškerý nepoužitý přípravek Hemlibra zbylý v injekční lahvičce vyhod'te. Nenechávejte si zbytek nepoužitého přípravku v injekční lahvičce k pozdějšímu použití.
- **Používejte výhradně injekční stříkačky, jehly určené k nabrání léku a injekční jehly předepsané lékařem.**
- **Injekční stříkačky, jehly určené k nabrání léku a injekční jehly používejte pouze jednou.** Veškeré použité injekční stříkačky a jehly vyhod'te.
- Jestliže je předepsaná dávka větší než 2 ml, budete muset aplikovat více než jednu subkutánní injekci přípravku Hemlibra; požádejte zdravotnického pracovníka o příslušné pokyny pro aplikaci.
- Léčivý přípravek aplikujte pod kůži.

Uchovávání injekčních lahviček, jehel a stříkaček:

- Uchovávejte injekční lahvičku v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte injekční lahvičky, jehly a stříkačky mimo dohled a dosah dětí. Uchovávejte injekční lahvičky v chladničce.
- **Chraňte před mrazem.**
- Lahvičkou **netřepejte**.
- 15 minut před použitím vyjměte injekční lahvičku z chladničky a nechte ji před přípravou injekce ohřát na pokojovou teplotu (do 30 °C).
- Neotevřenou injekční lahvičku lze po vyjmutí z chladničky uchovávat při pokojové teplotě až po dobu 7 dnů. Neotevřené injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě, lze vrátit do chladničky. Celková doba uchovávání při pokojové teplotě (celková doba uchovávání mimo chladničku) nesmí překročit 7 dnů.
- Injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě déle než 7 dnů nebo které byly vystaveny teplotám nad 30 °C, zlikvidujte.
- Uchovávejte jehlu určenou k nabrání léku, injekční jehlu a stříkačku v suchu.

Kontrola léčivého přípravku a pomůcek:

- Připravte si všechny následující pomůcky k přípravě a aplikaci injekce.
- **Zkontrolujte** datum ukončení použitelnosti na krabičce, na označení injekční lahvičky a následujících pomůckách. Po datu ukončení použitelnosti přípravek nebo pomůcky **nepoužívejte**.
- Injekční lahvičku **nepoužívejte** v případě, že:
 - je obsah zakalený nebo zbarvený.
 - obsahuje pevné částice.
 - chybí víčko chránící zátku.
- Zkontrolujte, zda jsou pomůcky nepoškozené. Jestliže pomůcky vykazují známky poškození nebo jestliže jste pomůcky upustil(a), **nepoužívejte** je.
- Položte pomůcky na čistý, dobře osvětlený rovný povrch.

SOUPRAVA OBSAHUJE:

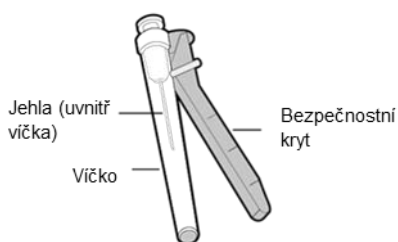
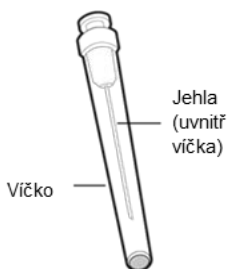
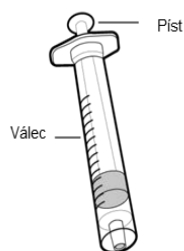
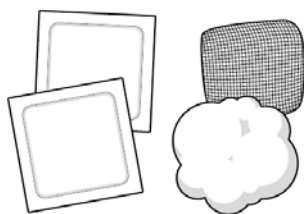


- Injekční lahvičku s léčivým přípravkem



- HEMLIBRA Návod k použití

**SOUPRAVA
NEOBSAHUJE:**



- **Tampóny napuštěné alkoholem**

Poznámka: Jestliže budete k aplikaci předepsané dávky potřebovat více než 1 injekční lahvičku, musíte pro každou lahvičku použít nový tampón napuštěný alkoholem.

- **Gázu**
- **Vatový tampón**

- **Injekční stříkačku**

Poznámka: K aplikaci objemu do 1 ml použijte **injekční stříkačku 1 ml**.

K aplikaci objemu od 1 ml do 2 ml použijte **injekční stříkačku 2 ml nebo 3 ml**.

- **Injekční jehlu s 5mikrometrovým filtrem určenou k nabrání léku 18 G**

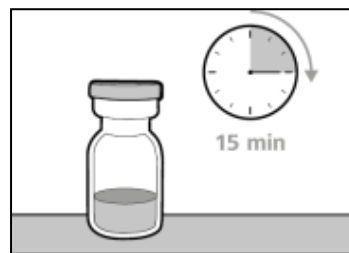
Poznámka: Jestliže budete k aplikaci předepsané dávky potřebovat více než 1 injekční lahvičku, musíte pro každou lahvičku použít novou jehlu určenou k nabrání léku. Jehlu určenou k nabrání léku **nepoužívejte** k aplikaci injekce.

- **Injekční jehlu 26 G s bezpečnostním krytem**
Injekční jehlu **nepoužívejte** k natažení léčivého přípravku z injekční lahvičky.

- **Nepropíchnutelnou nádobu na použité jehly**

Příprava:

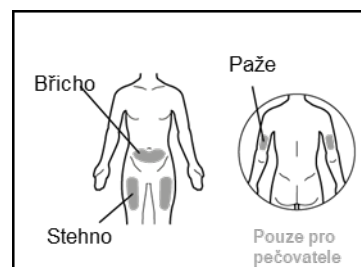
- Položte injekční lahvičku(y) na čistý rovný povrch mimo sluneční záření a nechte ji (je) přibližně 15 minut před použitím ohřát na pokojovou teplotu.
- Injekční lahvičku nijak nezahřívejte.
- Důkladně si **umyjte ruce** vodou a mýdlem.



Obrázek A

Výběr a příprava místa vpichu:

- Očistěte zvolené místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem.
- Nechte kůži zhruba 10 vteřin oschnout. Očištěného místa se před aplikací injekce nedotýkejte, neovívejte jej ani jej neofukujte.



Obrázek B

Vhodná místa vpichu:

- Stehno (přední a prostřední část).
- Břicho kromě 5 cm kolem pupíku.
- Vnější část paže (pouze při aplikaci injekce pečovatelem).
- Při každé aplikaci použijte jiné místo vpichu vzdálené alespoň 2,5 cm od místa vpichu předchozí injekce.
- Neaplikujte injekci do míst, která mohou být drážděna opaskem či pásem. Injekci neaplikujte do znamének, jizev, modřin nebo míst s citlivou, zarudlou, ztvrdlou nebo porušenou kůží.

Příprava injekční stříkačky k aplikaci:

- Po sejmutí víčka se obnažených jehel nedotýkejte a neodkládejte je na pracovní plochu.
- Injekční stříkačku musíte použít ihned po naplnění léčivým přípravkem.
- Injekci léčivého přípravku v injekční stříkačce musíte subkutánně aplikovat do 5 minut od sejmutí víčka injekční jehly. Jestliže se jehla dotkla jakéhokoliv povrchu, injekční stříkačku nepoužívejte.
- **Jakékoliv injekční lahvičky, jehly, víčka injekčních lahviček nebo injekčních jehel a použité injekční stříkačky vyhod'te uložením do nepropíchnutelné nádoby na použité jehly.**

Důležité informace po aplikaci:

- Místo vpichu po aplikaci injekce netřete.
- **Pokud se v místě vpichu objeví kapky krve, můžete na místo vpichu přitisknout sterilní vatový tampón nebo gázu na dobu minimálně 10 vteřin, dokud se krvácení nezastaví.**
- Pokud se objeví modřina (malá oblast podkožního krvácení), lze na místo přiložit a lehce přitisknout ledový obklad. Pokud se krvácení nezastaví, obraťte se na zdravotnického pracovníka.

Likvidace léčivého přípravku a pomůcek:

Upozornění: Nádobu na použité jehly neustále uchovávejte mimo dosah dětí.

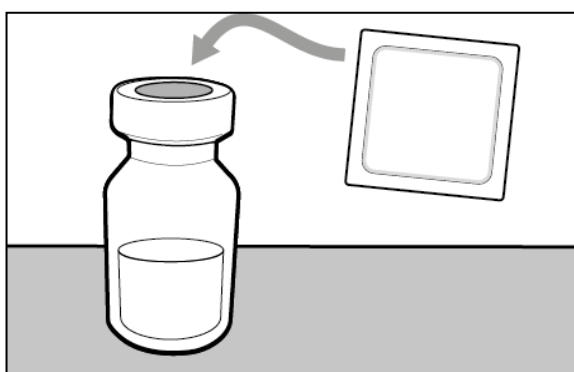
- Okamžitě po aplikaci injekce uložte použité jehly a injekční stříkačky do nepropíchnutelné nádoby na použité jehly. Volné jehly a injekční stříkačky nevyhazujte do domovního odpadu.
- Jestliže nemáte zvláštní nepropíchnutelnou nádobu na použité jehly, můžete použít domácí nádobu:
 - vyrobenou z odolného plastu.
 - s těsným víkem odolným proti propíchnutí, ze které se ostré předměty nemohou dostat ven.
 - odolnou proti převrácení během používání.
 - vodotěsnou.
 - řádně opatřenou upozorněním, že obsahuje nebezpečný odpad.
- Až bude nádoba na použité jehly téměř plná, postupujte podle místních předpisů pro správný způsob vyhození nádoby na použité jehly.
- Nádobu na použité jehly nevyhazujte do domovního odpadu, pokud to nepovolují místní předpisy. Nádobu na použité jehly nerecyklujte.

1. PŘÍPRAVA

1. krok. Sejměte víčko injekční lahvičky a očistěte zátku

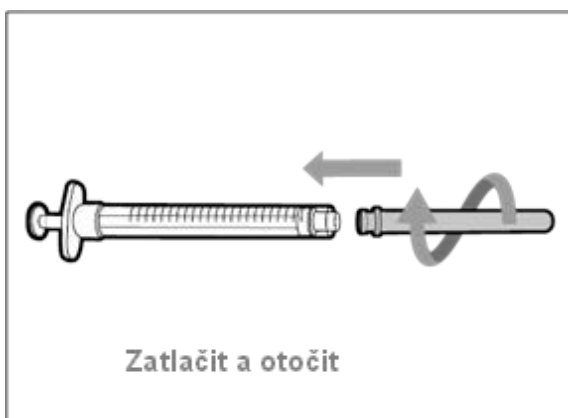


- Sejměte víčko injekční lahvičky (injekčních lahviček).
- Víčko injekční lahvičky (víčka injekčních lahviček) vyhoďte do nádoby na použité jehly.

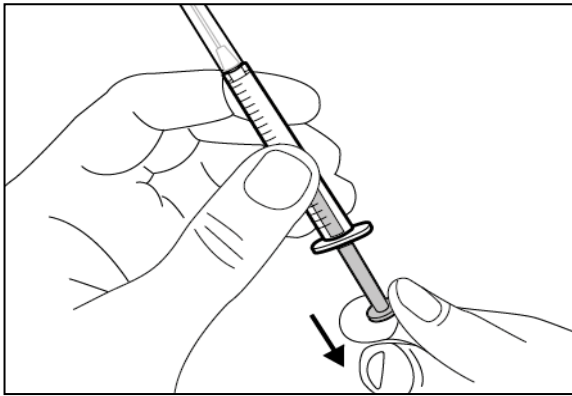


- Očistěte zátku injekční lahvičky (injekčních lahviček) tampónem napuštěným alkoholem.

2. krok. Nasad'te na injekční stříkačku jehlu s filtrem určenou k nabrání léku

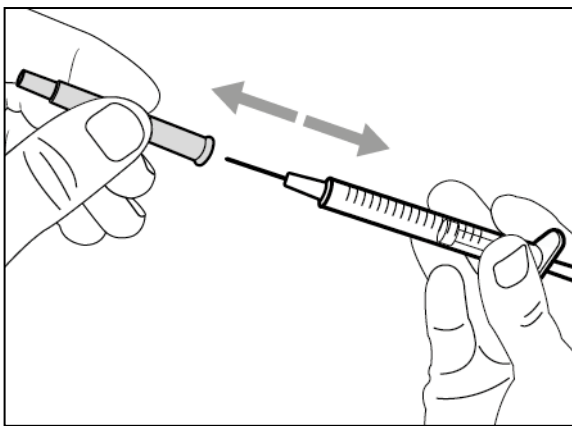


- Zatlačte jehlu s filtrem určenou k nabrání léku na stříkačku a otočte po směru hodinových ručiček, dokud nebude zcela nasazena.



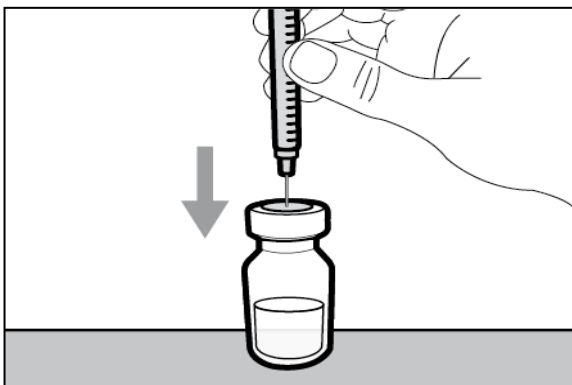
- Zvolna vytahujte píst a natáhněte do stříkačky vzduch v objemu předepsané dávky léčivého přípravku.

3. krok. Sejměte víčko jehly určené k nabrání léku

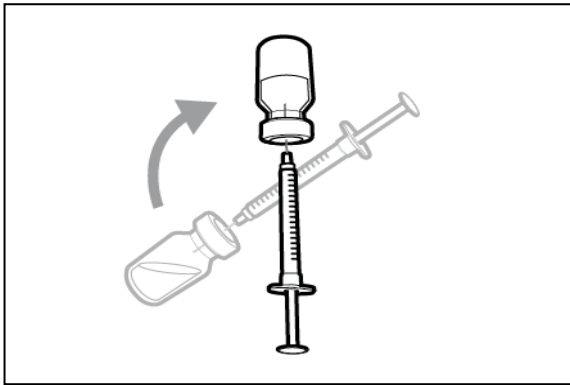


- Uchopte injekční stříkačku za válec v poloze jehlou nahoru.
- Opatrně z jehly určené k nabrání léku stáhněte víčko rovně směrem od těla. **Víčko nevyhazujte. Položte víčko jehly určené k nabrání léku na čistou rovnou plochu.** Po přepravení léčivého přípravku budete potřebovat víčko nasadit zpět na jehlu určenou k nabrání léku.
- Po sejmutí víčka se **nedotýkejte** hrotu jehly a neodkládejte ji na pracovní plochu.

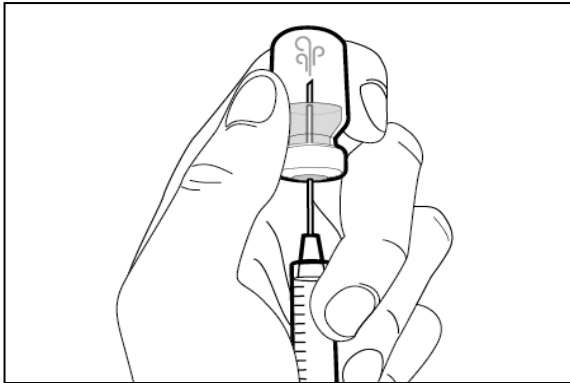
4. krok. Vstříkněte do injekční lahvičky vzduch



- Nechte injekční lahvičku stát na rovné pracovní ploše a zasuňte jehlu určenou k nabrání léku nasazenou na stříkačce **středem** zátky rovně dolů do injekční lahvičky.

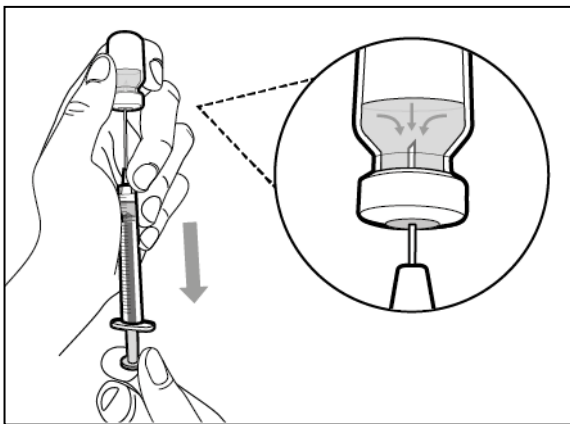


- Ponechte jehlu zasunutou v injekční lahvičce a otočte injekční lahvičku dnem vzhůru.



- S jehlou směřující vzhůru zatlačte na píst a vstříkněte vzduch z injekční stříkačky do prostoru **nad roztokem**.
- Nechte prst přitlačený na pístu stříkačky.
- **Nevstříkujte** vzduch přímo do roztoku, aby se v něm nevytvořily vzduchové bubliny nebo pěna.

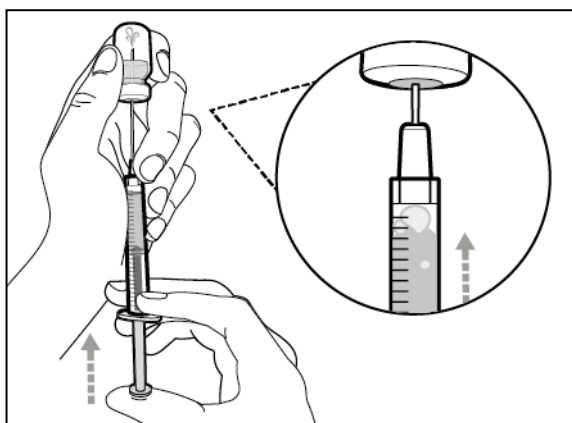
5. krok. Natáhněte roztok do stříkačky



- Popotáhněte hrot jehly dolů **do roztoku**.
- **Zvolna** vytahujte píst, aby se nevytvořily vzduchové bubliny/pěna. Natáhněte do stříkačky větší objem roztoku, než je předepsaná dávka.
- Pozor, abyste nevytáhl(a) píst ze stříkačky.

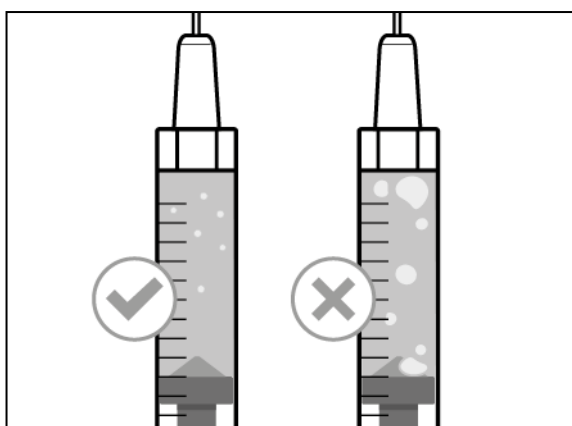
Upozornění: Jestliže je předepsaná dávka větší než objem léčivého přípravku v injekční lahvičce, **natáhněte celý objem** roztoku a přejděte hned na část „**Kombinace injekčních lahviček**“.

6. krok. Odstraňte bubliny



- Nechte jehlu zasunutou v injekční lahvičce a zkontrolujte, zda stříkačka neobsahuje větší vzduchové bubliny. Velké bubliny mohou snížit množství podaného léčivého přípravku.

- **Odstraňte větší vzduchové bubliny** lehkým **poklepáváním** prsty na válec stříkačky, dokud bubliny nevystoupají do vrchní části stříkačky. Zatlačte jehlu **nad hladinu** roztoku a zvolna stlačujte píst, dokud nevytlačíte bubliny ze stříkačky.



- Pokud je objem roztoku ve stříkačce stejný jako předepsaná dávka nebo menší, posuňte hrot jehly **do roztoku** a zvolna **táhněte** za píst, dokud objem roztoku ve stříkačce nebude **větší než předepsaná dávka**.

- Pozor, abyste nevytáhl(a) píst ze stříkačky.

- Opakujte výše uvedené kroky, dokud neodstraníte větší vzduchové bubliny.

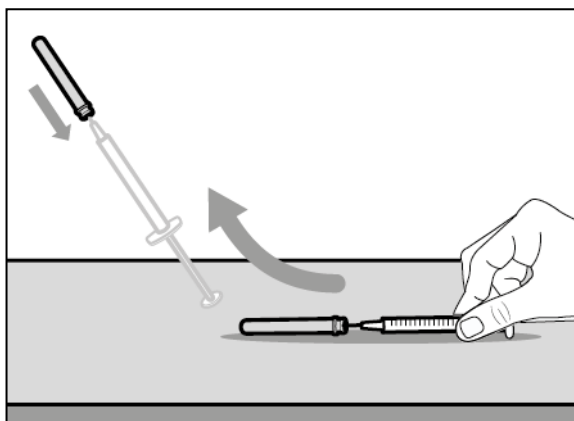
Poznámka: Před dalším krokem zkontrolujte, zda máte ve stříkačce dostatečné množství roztoku k aplikaci celé dávky. Pokud se Vám nepodaří natáhnout celý objem roztoku, otočte injekční lahvičku, abyste se dostal(a) i ke zbývajcímu množství.



Nepoužívejte jehlu určenou k nabrání léku k aplikaci injekce, abyste nezpůsobil(a) bolest a krvácení.

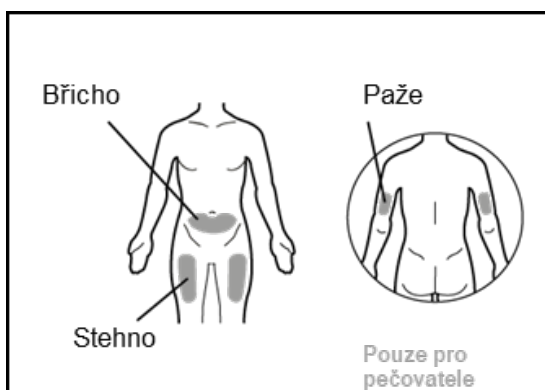
2. INJEKCE

7. krok. Nasad'te víčko zpět na jehlu určenou k nabrání léku



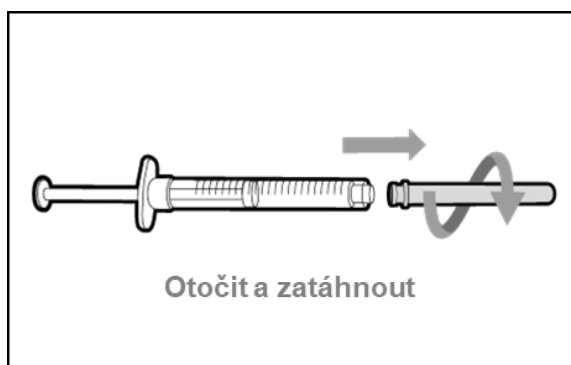
- Vytáhněte injekční stříkačku s jehlou určenou k nabrání léku z injekční lahvičky.
- Uchopte stříkačku **do jedné ruky**, naberte víčko hrotem jehly a **zvedněte stříkačku jehlou nahoru**, aby víčko sjelo na jehlu.
- Když je jehla zakrytá, zatlačte **jednou rukou** (abyste se náhodně neporanil(a) o jehlu) víčko proti stříkačce, aby plně dosedlo.

8. krok. Očistěte místo vpichu



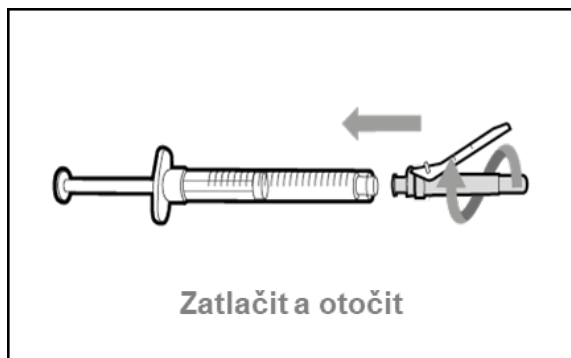
- Vyberte si místo vpichu a **očistěte** je tampónem napuštěným alkoholem.

9. krok. Sejměte jehlu určenou k nabrání léku



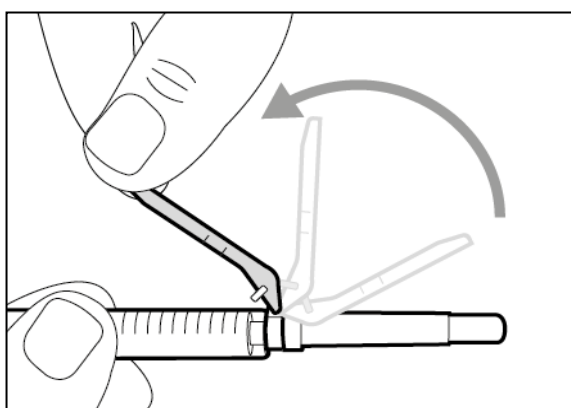
- Otočte jehlou určenou k nabrání léku proti směru hodinových ručiček a jemným tahem ji stáhněte ze stříkačky.
- Použitou jehlu určenou k nabrání léku vyhod'te uložením do nádoby na použité jehly.

10. krok. Nasadíte na injekční stříkačku injekční jehlu



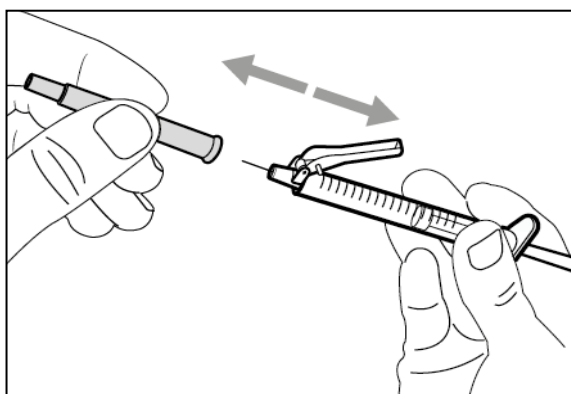
- Zatlačte injekční jehlu na stříkačku a otočte po směru hodinových ručiček, dokud nebude zcela nasazena.

11. krok. Odklopte bezpečnostní kryt



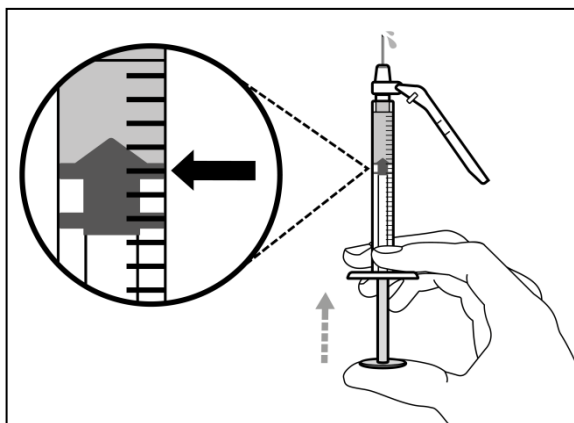
- Odklopte bezpečnostní kryt od jehly směrem k válci stříkačky.

12. krok. Sejměte víčko injekční jehly



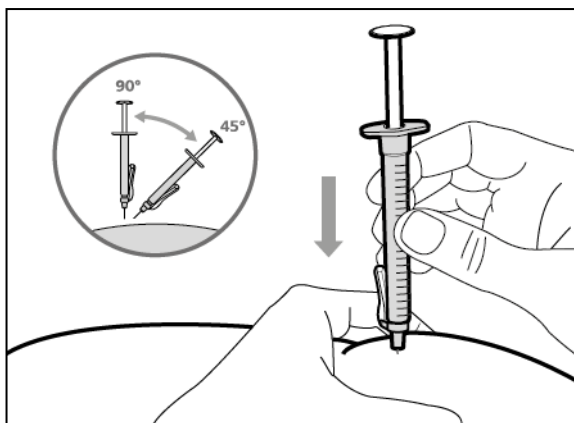
- **Opatrně** stáhněte víčko injekční jehly směrem od stříkačky.
- Víčko vyhodte uložením do nádoby na použité jehly.
- **Nedotýkejte** se hrotu jehly a zabraňte jejímu styku s jakýmkoliv povrchem.
- Léčivý přípravek v injekční stříkačce musíte aplikovat do 5 minut od sejmutí víčka injekční jehly.

13. krok. Nastavte píst na předepsanou dávku



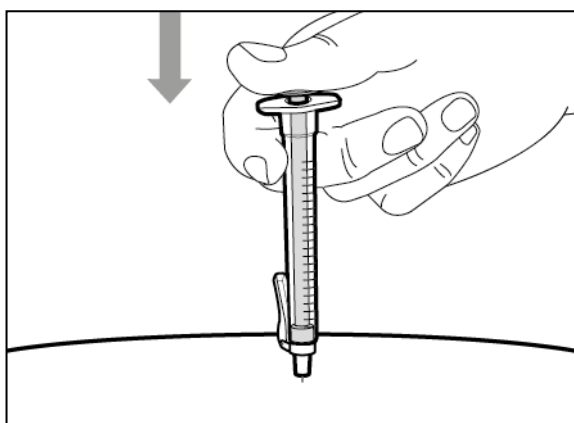
- Držte injekční stříkačku jehlou vzhůru a zvolna stlačujte píst, dokud nedosáhnete předepsané dávky.
- **Zkontrolujte dávku**, ujistěte se, že horní okraj pístu se kryje s ryskou na stříkačce označující předepsanou dávku.

14. krok. Subkutánní (podkožní) injekce



- Sevřete kůži na zvoleném místě vpichu mezi palec a ukazováček a rychlým, pevným pohybem vpíchněte jehlu **pod úhlem 45° až 90°** do kůže. Během vpichu se **nedotýkejte** pístu.
- Držte stříkačku ve stejné poloze a uvolněte sevřenou kůži.

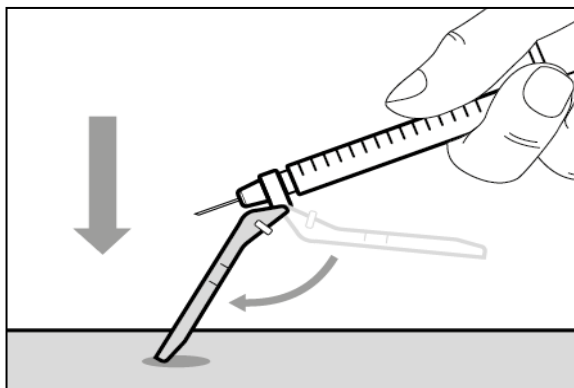
15. krok. Vstříkněte léčivý přípravek



- Pomalu vstříkněte celý obsah stříkačky jemným stlačením pístu do dolní polohy.
- Jehlu se stříkačkou vytahujte z místa vpichu pod stejným úhlem jako při vpichu.

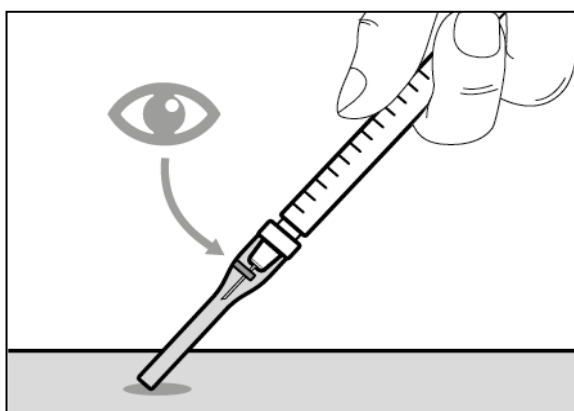
3. LIKVIDACE

16. krok. Přikryjte jehlu bezpečnostním krytem



- Odtlačte bezpečnostní kryt o 90° směrem od válce injekční stříkačky.

- **Uchopte injekční stříkačku do jedné ruky, zapřete se bezpečnostním krytem proti rovnému povrchu a pevným, rychlým pohybem na kryt zatlačte, až uslyšíte cvaknutí.**

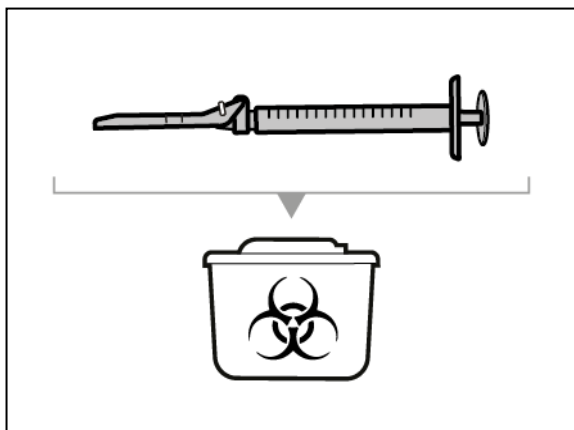


- Pokud neslyšíte zacvaknutí krytu, podívejte se, zda kryt kryje jehlu v plném rozsahu.

- Neustále si přitom dávejte pozor, abyste se prsty nedotýkal(a) krytu ani jehly.

- **Nesnímejte** injekční jehlu ze stříkačky.

17. krok. Zlikvidujte (vyhod'te) injekční stříkačku a jehlu



- Okamžitě po aplikaci injekce uložte použité jehly a injekční stříkačky do nádoby na použité jehly. Další informace jsou uvedeny v části „Likvidace léčivého přípravku a pomůcek“.

- **Nepokoušejte** se sejmout použitou injekční jehlu z použité stříkačky.

- **Nenasazujte zpět** na injekční jehlu víčko.

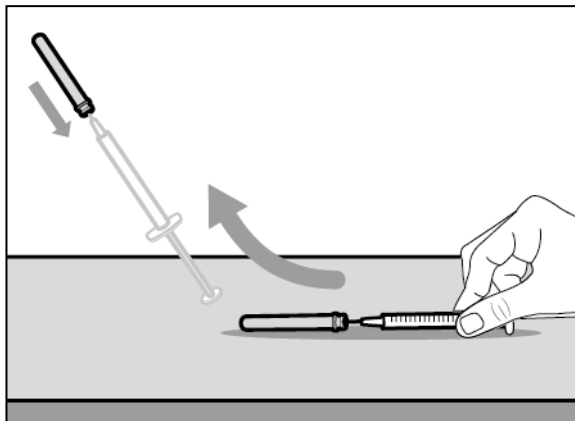
- **Upozornění:** Nádoby na použité jehly neustále uchovávejte mimo dosah dětí.

- Vyhod'te použítá víčka, injekční lahvičky a injekční jehly do nepropíchnutelné nádoby na použité jehly.

Kombinace injekčních lahviček

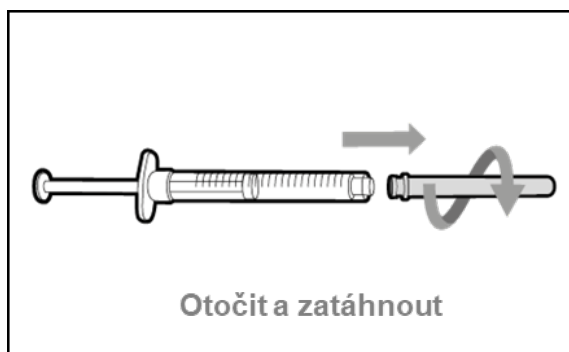
Pokud potřebujete k dosažení předepsané dávky více než 1 injekční lahvičku, pokračujte po natažení roztoku z první lahvičky těmito kroky:

Krok A. Nasad'te víčko zpět na jehlu určenou k nabrání léku



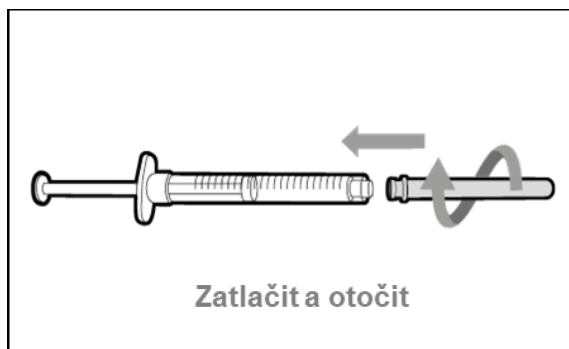
- Vytáhněte injekční stříkačku s jehlou určenou k nabrání léku z první injekční lahvičky.
- Uchopte stříkačku **do jedné ruky**, naberte víčko hrotem jehly a **zvedněte stříkačku jehlou nahoru**, aby víčko sjelo na jehlu.
- Když je jehla zakrytá, zatlačte **jednou rukou** (abyste se náhodně neporanil(a) o jehlu) víčko proti stříkačce, aby plně dosedlo.

Krok B. Sejměte jehlu určenou k nabrání léku



- Otočte jehlu určenou k nabrání léku proti směru hodinových ručiček a jemným tahem ji stáhněte ze stříkačky.
- Použitou jehlu určenou k nabrání léku vyhod'te do nádoby na použité jehly.

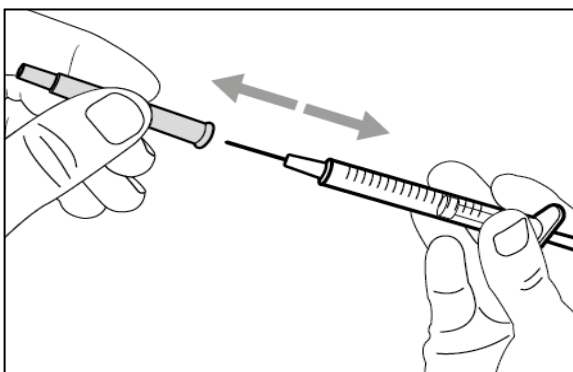
Krok C. Nasad'te na injekční stříkačku novou jehlu s filtrem určenou k nabrání léku



Poznámka: Při každém odběru léčivého přípravku z nové injekční lahvičky musíte použít novou jehlu s filtrem určenou k nabrání léku.

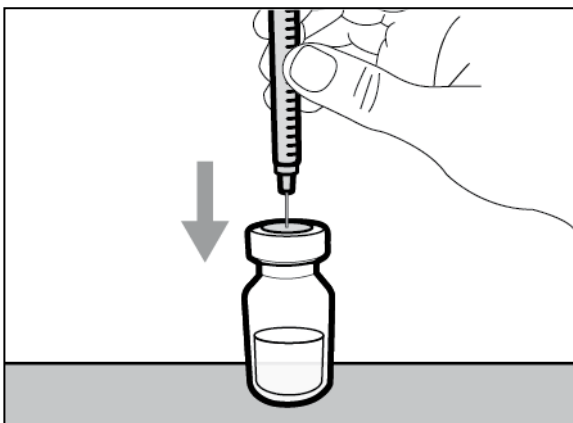
- Zatlačte **novou** jehlu určenou k nabrání léku na stříkačku a otočte po směru hodinových ručiček, dokud nebude zcela nasazena.
- Zvolna vytahujte píst a natáhněte do stříkačky trochu vzduchu.

Krok D. Sejměte víčko jehly určené k nabrání léku

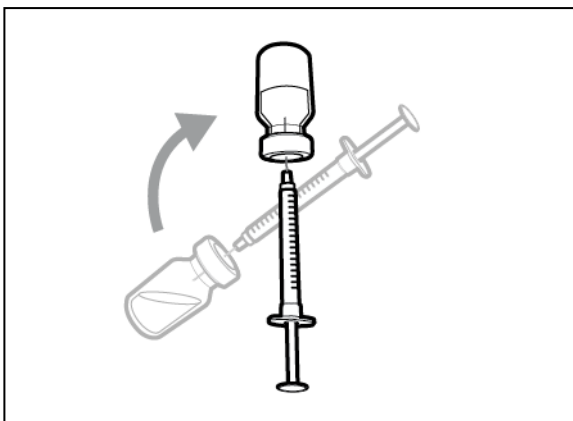


- Uchopte injekční stříkačku za válec v poloze jehlou nahoru.
- Opatrně z jehly určené k nabrání léku stáhněte víčko rovně směrem od těla. **Víčko nevyhazujte.** Po přepravení léčivého přípravku budete potřebovat víčko nasadit zpět na jehlu určenou k nabrání léku.
- **Nedotýkejte** se hrotu jehly.

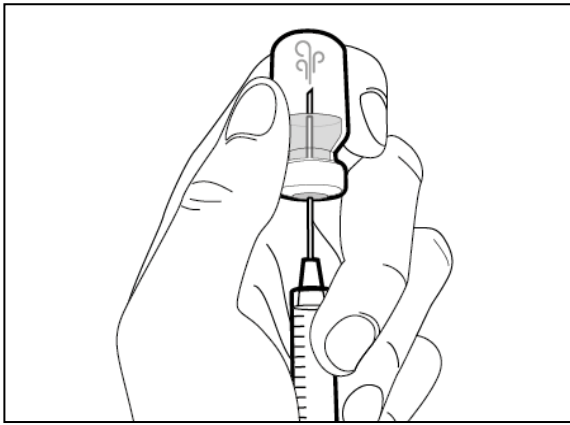
Krok E. Vstříkněte do injekční lahvičky vzduch



- Nechte novou injekční lahvičku stát na rovné pracovní ploše a zasuňte novou jehlu určenou k nabrání léku nasazenou na stříkačce **středem** zátky rovně dolů do injekční lahvičky.

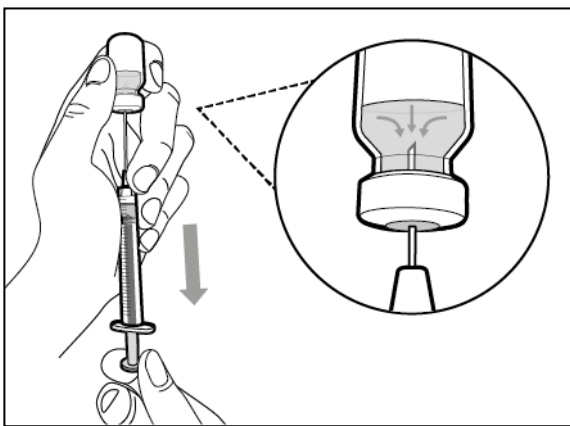


- Ponechte jehlu určenou k nabrání léku zasunutou v injekční lahvičce a otočte injekční lahvičku dnem vzhůru.



- S jehlou směřující vzhůru vstříkněte vzduch z injekční stříkačky do prostoru **nad roztokem**.
- Nechte prst přitlačený na pístu stříkačky.
- **Nevstříkujte** vzduch přímo do roztoku, aby se v něm nevytvořily vzduchové bubliny nebo pěna.

Krok F. Natáhněte roztok do stříkačky



- Popotáhněte hrot jehly dolů **do roztoku**.
- **Zvolna** vytahujte píst, aby se nevytvořily vzduchové bubliny/pěna. Natáhněte do stříkačky větší objem roztoku, než je předepsaná dávka.
- Pozor, abyste nevytáhl(a) píst ze stříkačky.

Poznámka: Před dalším krokem zkontrolujte, zda máte ve stříkačce dostatečné množství roztoku k aplikaci celé dávky. Pokud se Vám nepodaří natáhnout celý objem roztoku, otočte injekční lahvičku, abyste se dostal(a) i ke zbývajícím množství.



Nepoužívejte jehlu určenou k nabrání léku k aplikaci injekce, abyste nezpůsobil(a) bolest a krvácení.

Opakujte kroky A až F s každou další injekční lahvičkou, dokud nenaberete větší objem než předepsanou dávku. Pak ponechte jehlu určenou k nabrání léku zasunutou v poslední lahvičce a vraťte se zpět ke kroku 6. Pokračujte zbývajících kroky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Hemlibra 150 mg/ml injekční roztok emicizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Spolu s příbalovou informací dostanete od Vašeho lékaře kartu pacienta s důležitými bezpečnostními informacemi, kterým musíte věnovat pozornost. Noste kartu pacienta při sobě.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hemlibra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hemlibra používat
3. Jak se přípravek Hemlibra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hemlibra uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hemlibra a k čemu se používá

Co je přípravek Hemlibra

Přípravek Hemlibra obsahuje účinnou látku emicizumab. Patří do skupiny léčivých přípravků, která se nazývá „monoklonální protilátky“. Monoklonální protilátky jsou druhem bílkovin, které rozpoznávají určitý cíl v těle a váží se na něj.

K čemu se přípravek Hemlibra používá

Přípravek Hemlibra je určen pro pacienty všech věkových kategorií s hemofilíí A (vrozený nedostatek faktoru VIII):

- s inhibítorem faktoru VIII
- bez inhibítora faktoru VIII, kteří mají:
 - těžkou formu onemocnění (hodnota faktoru VIII v krvi je nižší než 1 %)
 - středně těžkou formu onemocnění (hodnota faktoru VIII v krvi je 1 až 5 %) se závažným krvácivým fenotypem.

Hemofilie A je dědičné onemocnění způsobené nedostatkem faktoru VIII, což je látka nezbytná pro srážení krve a zastavování jakéhokoli krvácení.

Tento léčivý přípravek se používá k zabránění krvácení nebo ke snížení počtu krvácivých příhod u pacientů s touto poruchou.

U některých pacientů s hemofilíí A může dojít k tvorbě inhibítora faktoru VIII (protilátky proti faktoru VIII), který brání účinku náhradního faktoru VIII.

Jak přípravek Hemlibra působí

Přípravek Hemlibra nahrazuje funkci chybějícího aktivovaného faktoru VIII potřebného k účinnému srážení krve. Struktura přípravku Hemlibra se liší od faktoru VIII, a proto není účinek přípravku Hemlibra ovlivněn inhibitory faktoru VIII.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hemlibra používat

Nepoužívejte přípravek Hemlibra

- jestliže jste alergický(á) na emicizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). V případě nejistoty se před použitím přípravku Hemlibra poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Je velmi důležité, abyste se předtím, než začnete přípravek Hemlibra používat, poradil(a) s lékařem, kdy a jak máte během léčby přípravkem Hemlibra používat „bypassové přípravky“ (přípravky, které pomáhají srážení krve, ale fungují na jiném principu než faktor VIII). **Z tohoto důvodu může být třeba úprava léčby bypassovými přípravky při léčbě přípravkem Hemlibra.** K bypassovým přípravkům patří např. „aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu“ (aPCC) a „rekombinantní FVIIa“ (rFVIIa). Při používání aPCC pacienti, kteří zároveň používali přípravek Hemlibra, byly zjištěny závažné a potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky:

Potenciálně závažné nežádoucí účinky souběžného používání aPCC a přípravku Hemlibra

- **Rozpad červených krvinek (trombotická mikroangiopatie)**
 - Jde o závažné a potenciálně život ohrožující onemocnění.
 - Onemocnění může poškozovat výstelku krevních cév a vést k tvorbě krevních sraženin v tenkých krevních cévách. V některých případech tím může docházet k poškození ledvin a jiných orgánů.
 - Buďte obezřetní, jestliže máte vysoké riziko pro toto onemocnění (měl(a) jste Vy nebo člen rodiny v minulosti toto onemocnění) nebo jestliže užíváte léky, které mohou zvýšit riziko vzniku tohoto onemocnění, jako je cyklosporin, chinin nebo takrolimus.
 - Je důležité, abyste se seznámil(a) s příznaky trombotické mikroangiopatie pro případ, že by se u Vás rozvinula (přehled příznaků je uveden v bodě 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Jestliže si povšimnete nebo jestliže si pečovatel povšimne jakýchkoliv příznaků trombotické mikroangiopatie, **okamžitě přestaňte používat přípravek Hemlibra a aPCC a obraťte se na lékaře.**

- **Krevní sraženiny (tromboembolie)**
 - Ve vzácných případech může dojít k ucpání krevní cévy krevní sraženinou, které může ohrožovat život.
 - Je důležité, abyste se seznámil(a) s příznaky těchto vnitřních krevních sraženin pro případ, že by u Vás došlo k jejich tvorbě (přehled příznaků je uveden v části 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Jestliže si povšimnete nebo jestliže si pečovatel povšimne jakýchkoliv příznaků krevních sraženin v krevních cévách, **okamžitě přestaňte používat přípravek Hemlibra a aPCC a obraťte se na lékaře.**

Další důležité informace o přípravku Hemlibra

- **Tvorba protilátek (imunogenita)**
 - Můžete si všimnout ztráty kontroly krvácení při Vaší předepsané dávce tohoto přípravku. Důvodem může být tvorba protilátek proti tomuto léčivému přípravku.

Okamžitě se obraťte na lékaře, jestliže Vy nebo Váš pečovatel zaznamenáte nárůst počtu krvácení. Pokud u Vás tento léčivý přípravek přestane účinkovat, lékař se může rozhodnout pro změnu léčby.

Děti do 1 roku věku

U dětí mladších jednoho roku se krevní systém stále rozvíjí. Pokud je Vaše dítě mladší jednoho roku, může lékař předepsat přípravek Hemlibra pouze po pečlivém zvážení očekávaných přínosů a rizik při používání tohoto přípravku.

Další léčivé přípravky a přípravek Hemlibra

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Používání bypassového přípravku během používání přípravku Hemlibra
 - **Před zahájením používání přípravku Hemlibra se porad'te s lékařem a pečlivě dodržujte jeho pokyny o tom, kdy a v jaké dávce a termínech máte bypassový přípravek používat.** Přípravek Hemlibra zvyšuje srážlivost krve. Budete proto možná potřebovat snížit dávku bypassového přípravku ve srovnání s dávkou používanou před nasazením přípravku Hemlibra.
 - aPCC používejte **pouze tehdy**, pokud nejsou k dispozici žádné jiné možnosti léčby. Pokud ale musíte aPCC použít, porad'te se s lékařem, máte-li za to, že budete celkem potřebovat více než 50 jednotek/kg aPCC. Další informace o používání aPCC souběžně s přípravkem Hemlibra jsou uvedeny v části 2: „Upozornění na potenciálně závažné nežádoucí účinky souběžného používání aPCC a přípravku Hemlibra“.
 - Navzdory omezeným zkušenostem se souběžným podáváním antifibrinolytik s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených přípravkem Hemlibra byste měl(a) vědět, že může existovat možnost trombotických příhod při užívání antifibrinolytik podávaných intravenózně v kombinaci s aPCC nebo rFVIIa.

Laboratorní vyšetření

Jestliže používáte přípravek Hemlibra před laboratorními vyšetřeními srážlivosti krve, oznamte to lékaři. Přípravek Hemlibra v krvi může zkreslovat některé výsledky laboratorních vyšetření.

Těhotenství a kojení

- Během léčby přípravkem Hemlibra a po dobu 6 měsíců po poslední injekci přípravku Hemlibra musíte používat účinnou antikoncepční metodu.
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se s lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Lékař porovná přínos, který by měla léčba přípravkem Hemlibra pro Vás, s rizikem pro dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by tento léčivý přípravek ovlivnil Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Hemlibra používá

Přípravek Hemlibra se dodává v jednorázových injekčních lahvičkách jako roztok, který je připravený k aplikaci bez nutnosti ředění. Léčbu přípravkem Hemlibra zahájí lékař s kvalifikací pro léčbu hemofilie. Vždy používejte přípravek přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jist(a), poraďte se se zdravotnickým pracovníkem.

Vedení záznamů

Při každém použití přípravku Hemlibra zaznamenejte název a číslo šarže přípravku.

Jaké množství přípravku Hemlibra se používá

Dávkování přípravku Hemlibra závisí na Vaší tělesné hmotnosti, Váš lékař vypočítá množství (v mg) a odpovídající množství roztoku přípravku Hemlibra (v ml), který má být aplikován:

- Režim nasyčovací dávky: Týden 1 až 4: Dávka je 3 miligramy na každý 1 kilogram tělesné hmotnosti a podává se injekčně jednou týdně.
- Režim udržovací dávky: Týden 5 a dále: Dávka je buď 1,5 miligramu na každý 1 kilogram tělesné hmotnosti a podává se injekčně jednou týdně, nebo 3 miligramy na každý 1 kilogram tělesné hmotnosti a podává se injekčně každé 2 týdny, nebo 6 miligramů na každý 1 kilogram tělesné hmotnosti a podává se injekčně každé 4 týdny.

Rozhodnutí o tom, zda bude použita udržovací dávka 1,5 mg/kg jednou týdně, 3 mg/kg každé 2 týdny nebo 6 mg/kg každé 4 týdny, má být přijato po poradě s lékařem a případně pečovatelem.

Při sestavování celkového objemu pro podání **nesměšujte** různé koncentrace roztoku přípravku Hemlibra (30 mg/ml a 150 mg/ml) v jedné injekci.

Množství roztoku přípravku Hemlibra podané při každé aplikaci nesmí přesáhnout objem větší než 2 ml na injekci.

Jak se přípravek Hemlibra podává

Jestliže si přípravek Hemlibra aplikujete sám (sama) nebo jestliže Vám jej aplikuje pečovatel, musíte se pečlivě seznámit s pokyny v bodě 7, „Návod k použití“, a musíte tyto pokyny dodržovat.

- Přípravek Hemlibra se aplikuje podkožní (subkutánní) injekcí.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak se injekce aplikuje.
- Po zaškolení byste měl(a) být schopen (schopna) aplikovat injekci přípravku doma, a to samostatně nebo s pomocí pečovatele.
- Sevřete kůži v očištěném místě vpichu palcem a ukazováčkem volné ruky, abyste mohl(a) zavést jehlu správně pod kůži. Sevření kůže mezi prsty je důležité, abyste jehlu zavedl(a) pod kůži (do tukové tkáně), ale ne hlouběji (do svalu). Aplikace do svalu by mohla být nepříjemná.
- Injekce se připravuje a aplikuje v čistém prostředí bez choroboplodných zárodků pomocí tzv. aseptické techniky. Podrobnosti o technice Vám poskytne lékař nebo zdravotní sestra.

Kam se přípravek Hemlibra aplikuje

- Lékař Vám ukáže místa na těle, která jsou vhodná pro aplikaci přípravku Hemlibra.
- Doporučuje se aplikace do přední části kolem pasu (dolní část břicha), vnější části paží nebo přední části stehen. Injekci aplikujte pouze v doporučených místech.
- Při každé aplikaci použijte jiné doporučené místo vpichu (přední část kolem pasu, vnější části paží nebo přední části stehen) než při předchozí aplikaci.

- Injekce neaplikujte v místech se zarudlou, zhmožděnou, citlivou nebo zatvrdlou kůží nebo v místech se znaménky nebo jizvami.
- Při používání přípravku Hemlibra musí být k aplikaci jiných přípravků aplikovaných podkožní injekcí zvoleno jiné místo.

Používání injekčních stříkaček a jehel

- K odběru roztoku přípravku Hemlibra z injekční lahvičky a k podkožní aplikaci se používá injekční stříkačka, jehla s 5mikrometrovým filtrem určená k nabrání léku a injekční jehla.
- Injekční stříkačky, jehly s filtrem určené k nabrání léku a injekční jehly nejsou součástí balení. Další informace jsou uvedeny v bodě 6, „Pomůcky k aplikaci přípravku Hemlibra, které nejsou součástí balení“.
- Ke každé injekci použijte vždy novou injekční jehlu a po jednorázovém použití jehlu zlikvidujte.
- K aplikaci až 1 ml roztoku přípravku Hemlibra se používá injekční stříkačka 1 ml.
- K aplikaci více než 1 ml až 2 ml roztoku přípravku Hemlibra se používá injekční stříkačka 2 až 3 ml.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Hemlibra lze použít u dětí a dospívajících bez ohledu na věk.

- Dítě si může léčivý přípravek aplikovat samo pouze v případě, že se lékař dítěte dohodne s rodičem nebo pečovatelem dítěte, že je to pro dítě vhodné. Samostatná aplikace dítětem mladším 7 let se nedoporučuje.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hemlibra, než jste měl(a)

Jestliže si aplikujete nebo jestliže Vám pečovatel aplikuje nadměrné množství přípravku Hemlibra, okamžitě to oznamte lékaři. Může Vám hrozit riziko nežádoucích účinků, jako jsou krevní sraženiny. Přípravek Hemlibra vždy používejte podle pokynů lékaře a v případě pochybností se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hemlibra

- Jestliže vynecháte plánovanou injekci, aplikujte vynechanou dávku co nejdříve před dnem další plánované dávky. Pak pokračujte v aplikaci přípravku podle plánu. Neaplikujte dvě dávky ve stejný den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hemlibra

Před vysazením přípravku Hemlibra se poraďte s lékařem. Po vysazení přípravku Hemlibra nemusíte být nadále chráněn(a) vůči krvácení.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky souběžného používání aPCC a přípravku Hemlibra

Jestliže zaznamenáte nebo jestliže Váš pečovatel zaznamená jakýkoliv z následujících nežádoucích účinků, **okamžitě přestaňte používat přípravek Hemlibra a aPCC a obraťte se na lékaře:**

- **Rozpad červených krvinek (trombotická mikroangiopatie):**
 - zmatenost, slabost, otok paží a nohou, zežloutnutí kůže a očního bělma, nejasná bolest břicha nebo zad, pocit na zvracení, zvracení nebo omezené močení – může se jednat o příznaky trombotické mikroangiopatie.
- **Krevní sraženiny (tromboembolie):**
 - otok, pocit tepla, bolest nebo zarudnutí – může se jednat o příznaky krevní sraženiny v žíle pod povrchem kůže.
 - bolest hlavy, zncitlivění obličeje, bolest nebo otok očí nebo zhoršení zraku – může se jednat o příznaky krevní sraženiny na očním pozadí.
 - zčernání kůže – může jít o příznak těžkého poškození kožní tkáně.

Ostatní nežádoucí účinky spojené s přípravkem Hemlibra

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob

- reakce v místě vpichu (zčervenání, svědění, bolest)
- bolest hlavy
- bolest kloubů

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob

- horečka
- bolest svalů
- průjem
- svědivá vyrážka nebo kopřivka (urtikarie)
- kožní vyrážka

Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob

- rozpad červených krvinek (trombotická mikroangiopatie)
- krevní sraženina v žíle na očním pozadí (trombóza kavernózního splavu)
- těžké poškození kožní tkáně (kožní nekróza)
- krevní sraženina v žíle pod povrchem kůže (povrchová tromboflebitida)
- otok obličeje, jazyka a/nebo krku a/nebo potíže s polykáním nebo kopřivka společně s potížemi s dýcháním, což nasvědčuje angioedému
- ztráta účinku nebo snížená odpověď na léčbu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hemlibra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřené injekční lahvičky lze po vyjmutí z chladničky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) až po dobu 7 dnů. Neotevřené injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě, lze vrátit do chladničky. Celková doba uchovávání přípravku při pokojové teplotě nesmí překročit 7 dnů.

Injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě déle než 7 dnů nebo které byly vystaveny teplotám nad 30 °C, zlikvidujte.

Přípravek Hemlibra přepravený z injekční lahvičky do injekční stříkačky okamžitě použijte. Roztok ve stříkačce neukládejte do chladničky.

Před použitím léčivého přípravku roztok zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Roztok musí být bezbarvý až nažloutlý. Zakalený roztok, roztok se změněnou barvou nebo s obsahem pevných částic nepoužívejte.

Veškeré zbytky roztoku zlikvidujte odpovídajícím způsobem. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hemlibra obsahuje

- Léčivou látkou je emicizumab. Jedna injekční lahvička přípravku Hemlibra obsahuje 60 mg (0,4 ml v koncentraci 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml v koncentraci 150 mg/ml), 150 mg (1 ml v koncentraci 150 mg/ml) nebo 300 mg (2 ml v koncentraci 150 mg/ml) emicizumabu.
- Dalšími složkami jsou arginin, histidin, kyselina asparagová, poloxamer 188 a voda pro injekci.

Jak přípravek Hemlibra vypadá a co je obsahem balení

Přípravek Hemlibra je injekční roztok. Přípravek Hemlibra je bezbarvý až nažloutlý roztok.

Každé balení přípravku Hemlibra obsahuje 1 skleněnou injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pomůcky k aplikaci přípravku Hemlibra, které nejsou součástí balení

K odběru roztoku přípravku Hemlibra z injekční lahvičky a k podkožní aplikaci je zapotřebí injekční stříkačka, jehla určená k nabrání léku a injekční jehla (viz bod 7, „Návod k použití“).

Injekční stříkačky

- **Injekční stříkačka 1 ml:** Průhledná polypropylenová nebo polykarbonátová injekční stříkačka s krytem Luer-lock, s dělením po 0,01 ml, **nebo**
- **Injekční stříkačka 2 až 3 ml:** Průhledná polypropylenová nebo polykarbonátová injekční stříkačka s krytem Luer-lock, s dělením po 0,1 ml.

Jehly

- **Jehla s filtrem určená k nabrání léku:** Nerezová ocel se spojkou Luer-lock, velikost 18 G, délka 35 mm (1½"), obsahující 5mikrometrový filtr a optimálně s polotupým hrotem, **a**
- **Injekční jehla:** Nerezová ocel se spojkou Luer-lock, velikost 26 G (přijatelné rozmezí: 25 až 27 G), optimální délka 9 mm (3/8"), maximální délka 13 mm (½"), optimálně s bezpečnostním prvem.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Jehla s filtrem určená k nabrání léku (pro nabrání přípravku Hemlibra z injekční lahvičky do injekční stříkačky)



Návod k použití Hemlibra Injekce Jednodávková(é) injekční lahvička(y)

Před aplikací přípravku Hemlibra si přečtěte návod k použití. Je důležité, abyste mu rozuměl(a) a dodržoval(a) jej. Zdravotnický pracovník nebo lékař Vám musí před první aplikací předvést, jakým způsobem se injekce přípravku Hemlibra správně připravuje a aplikuje. V případě jakýchkoliv dotazů se obraťte na zdravotnického pracovníka.

Důležité informace:

- Jestliže Vám zdravotnický pracovník neukázal, jak se přípravek aplikuje, **neaplikujte** jej sobě ani jiné osobě.
- Zkontrolujte, zda je na krabici a na označení injekční lahvičky uveden název Hemlibra.
- Před otevřením injekční lahvičky si přečtěte označení na injekční lahvičce a zkontrolujte, zda máte přípravek v síle (silách) potřebné (potřebných) k aplikaci předepsané dávky. K podání celkové předepsané dávky může být zapotřebí použít více než 1 injekční lahvičku.
- Zkontrolujte datum ukončení použitelnosti na krabici a na označení injekční lahvičky. Po datu ukončení použitelnosti přípravek **nepoužívejte**.
- **Injekční lahvičku použijte pouze jednou.** Po aplikaci dávky veškerý nepoužitý přípravek Hemlibra zbylý v injekční lahvičce vyhod'te. Nenechávejte si zbytek nepoužitého přípravku v injekční lahvičce k pozdějšímu použití.
- **Používejte výhradně injekční stříkačky, jehly určené k nabrání léku a injekční jehly předepsané lékařem.**
- **Injekční stříkačky, jehly určené k nabrání léku a injekční jehly používejte pouze jednou. Veškeré použité injekční stříkačky a jehly vyhod'te.**
- Jestliže je předepsaná dávka větší než 2 ml, budete muset aplikovat více než jednu subkutánní injekci přípravku Hemlibra; požádejte zdravotnického pracovníka o příslušné pokyny pro aplikaci.
- Léčivý přípravek aplikujte pod kůži.

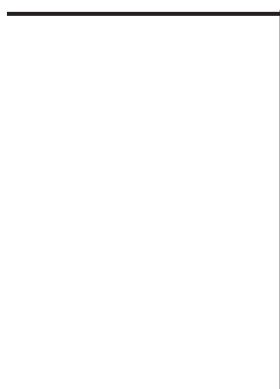
Uchovávání injekčních lahviček, jehel a stříkaček:

- Uchovávejte injekční lahvičku v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte injekční lahvičky, jehly a stříkačky mimo dohled a dosah dětí. Uchovávejte injekční lahvičky v chladničce.
- **Chraňte před mrazem.**
- Lahvičkou **netřepejte**.
- 15 minut před použitím vyjměte injekční lahvičku z chladničky a nechte ji před přípravou injekce ohřát na pokojovou teplotu (do 30 °C).
- Neotevřenou injekční lahvičku lze po vyjmutí z chladničky uchovávat při pokojové teplotě až po dobu 7 dnů. Neotevřené injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě, lze vrátit do chladničky. Celková doba uchovávání při pokojové teplotě (celková doba uchovávání mimo chladničku) nesmí překročit 7 dnů.
- Injekční lahvičky, které byly uchovávány při pokojové teplotě déle než 7 dnů nebo které byly vystaveny teplotám nad 30 °C, zlikvidujte.
- Uchovávejte jehlu určenou k nabrání léku, injekční jehlu a stříkačku v suchu.

Kontrola léčivého přípravku a pomůcek:

- Připravte si všechny následující pomůcky k přípravě a aplikaci injekce.
- **Zkontrolujte** datum ukončení použitelnosti na krabičce, na označení injekční lahvičky a následujících pomůckách. Po datu ukončení použitelnosti přípravek nebo pomůcky **nepoužívejte**.
- Injekční lahvičku **nepoužívejte** v případě, že:
 - je obsah zakalený nebo zbarvený.
 - obsahuje pevné částice.
 - chybí víčko chránící zátku.
- Zkontrolujte, zda jsou pomůcky nepoškozené. Jestliže pomůcky vykazují známky poškození nebo jestliže jste pomůcky upustil(a), **nepoužívejte** je.
- Položte pomůcky na čistý, dobře osvětlený rovný povrch.

SOUPRAVA OBSAHUJE:

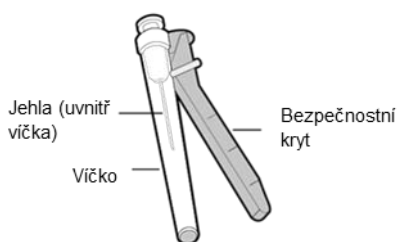
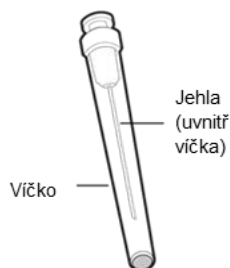
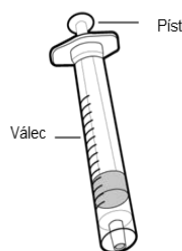
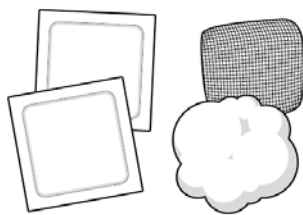


- **Injekční lahvičku s léčivým přípravkem**



- **HEMLIBRA Návod k použití**

**SOUPRAVA
NEOBSAHUJE:**



- **Tampóny napuštěné alkoholem**

Poznámka: Jestliže budete k aplikaci předepsané dávky potřebovat více než 1 injekční lahvičku, musíte pro každou lahvičku použít nový tampón napuštěný alkoholem.

- **Gázu**
- **Vatový tampón**

- **Injekční stříkačku**

Poznámka: K aplikaci objemu do 1 ml použijte **injekční stříkačku 1 ml**.

K aplikaci objemu od 1 ml do 2 ml použijte **injekční stříkačku 2 ml nebo 3 ml**.

- **Injekční jehlu s 5mikrometrovým filtrem určenou k nabrání léku 18 G**

Poznámka: Jestliže budete k aplikaci předepsané dávky potřebovat více než 1 injekční lahvičku, musíte pro každou lahvičku použít novou jehlu určenou k nabrání léku.

Jehlu určenou k nabrání léku **nepoužívejte** k aplikaci injekce.

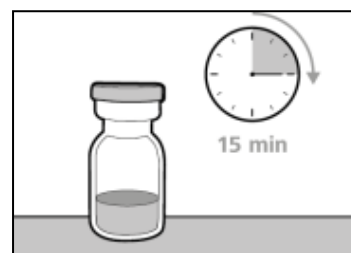
- **Injekční jehlu 26 G s bezpečnostním krytem**

Injekční jehlu **nepoužívejte** k natažení léčivého přípravku z injekční lahvičky.

- **Nepropíchnutelnou nádobu na použité jehly**

Příprava:

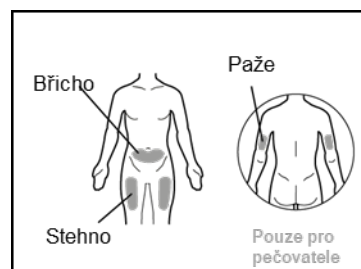
- Položte injekční lahvičku(y) na čistý rovný povrch mimo sluneční záření a nechte ji (je) přibližně 15 minut před použitím ohřát na pokojovou teplotu.
- Injekční lahvičku nijak nezahřívajte.
- Důkladně si **umyjte ruce** vodou a mýdlem.



Obrázek A

Výběr a příprava místa vpichu:

- Očistěte zvolené místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem.
- Nechte kůži zhruba 10 vteřin oschnout. Očištěného místa se před aplikací injekce nedotýkejte, neovívejte jej ani jej neofukujte.



Obrázek B

Vhodná místa vpichu:

- Stehno (přední a prostřední část).
- Břicho kromě 5 cm kolem pupíku.
- Vnější část paže (pouze při aplikaci injekce pečovatelem).
- Při každé aplikaci použijte jiné místo vpichu vzdálené alespoň 2,5 cm od místa vpichu předchozí injekce.
- Neaplikujte injekci do míst, která mohou být drážděna opaskem či pásem. Injekci neaplikujte do znamének, jizev, modřin nebo míst s citlivou, zarudlou, ztvrdlou nebo porušenou kůží.

Příprava injekční stříkačky k aplikaci:

- Po sejmutí víčka se obnažených jehel nedotýkejte a neodkládejte je na pracovní plochu.
- Injekční stříkačku musíte použít ihned po naplnění léčivým přípravkem.
- Injekci léčivého přípravku v injekční stříkačce musíte subkutánně aplikovat do 5 minut od sejmutí víčka injekční jehly. Jestliže se jehla dotkla jakéhokoliv povrchu, injekční stříkačku nepoužívejte.
- **Jakékoliv injekční lahvičky, jehly, víčka injekčních lahviček nebo injekčních jehel a použité injekční stříkačky vyhod'te uložením do nepropíchnutelné nádoby na použité jehly.**

Důležité informace po aplikaci:

- Místo vpichu po aplikaci injekce netřete.
- **Pokud se v místě vpichu objeví kapky krve, můžete na místo vpichu přitisknout sterilní vatový tampón nebo gázu na dobu minimálně 10 vteřin, dokud se krvácení nezastaví.**
- Pokud se objeví modřina (malá oblast podkožního krvácení), lze na místo přiložit a lehce přitisknout ledový obklad. Pokud se krvácení nezastaví, obraťte se na zdravotnického pracovníka.

Likvidace léčivého přípravku a pomůcek:

Upozornění: Nádoby na použité jehly neustále uchovávejte mimo dosah dětí.

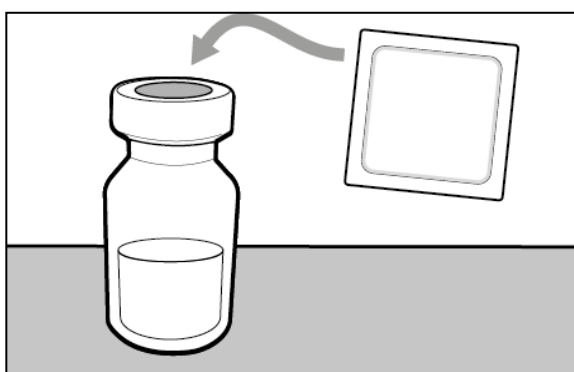
- Okamžitě po aplikaci injekce uložte použité jehly a injekční stříkačky do nepropíchnutelné nádoby na použité jehly. Volné jehly a injekční stříkačky nevyhazujte do domovního odpadu.
- Jestliže nemáte zvláštní nepropíchnutelnou nádobu na použité jehly, můžete použít domácí nádobu:
 - vyrobenou z odolného plastu.
 - s těsným víkem odolným proti propíchnutí, ze které se ostré předměty nemohou dostat ven.
 - odolnou proti převrácení během používání.
 - vodotěsnou.
 - řádně opatřenou upozorněním, že obsahuje nebezpečný odpad.
- Až bude nádoba na použité jehly téměř plná, postupujte podle místních předpisů pro správný způsob vyhození nádoby na použité jehly.
- Nádoby na použité jehly nevyhazujte do domovního odpadu, pokud to nepovolují místní předpisy. Nádoby na použité jehly nerecyklujte.

1. PŘÍPRAVA

1. krok. Sejměte víčko injekční lahvičky a očistěte zátku

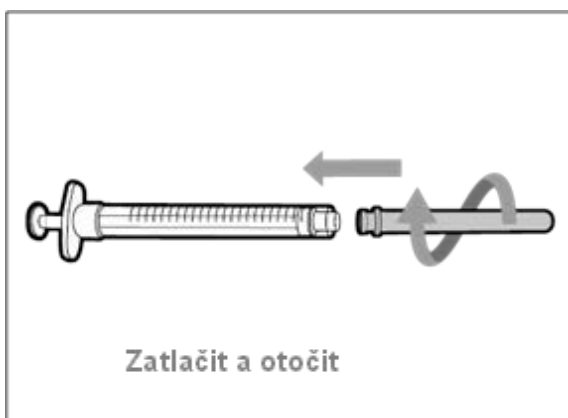


- Sejměte víčko injekční lahvičky (injekčních lahviček).
- Víčko injekční lahvičky (víčka injekčních lahviček) vyhod'te do nádoby na použité jehly.

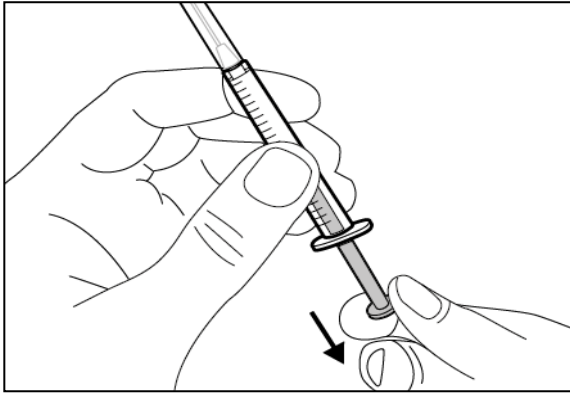


- Očistěte zátku injekční lahvičky (injekčních lahviček) tampónem napuštěným alkoholem.

2. krok. Nasad'te na injekční stříkačku jehlu s filtrem určenou k nabrání léku

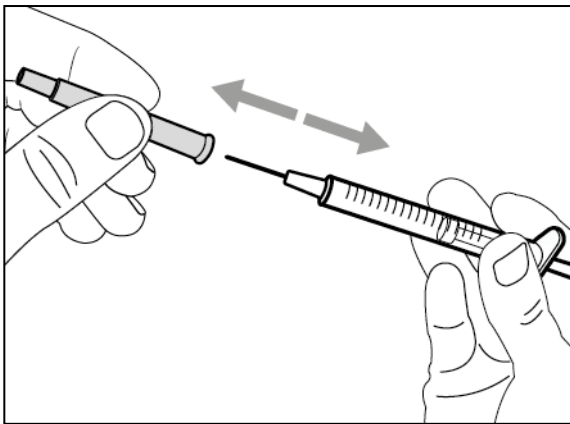


- **Zatlačte jehlu s filtrem určenou k nabrání léku na stříkačku a otočte po směru hodinových ručiček, dokud nebude zcela nasazena.**



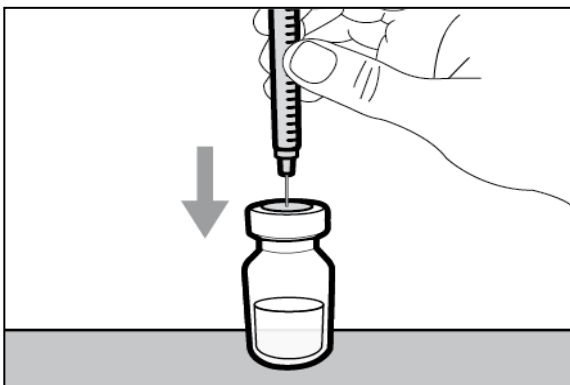
- Zvolna vytahujte píst a natáhněte do stříkačky vzduch v objemu předepsané dávky léčivého přípravku.

3. krok. Sejměte víčko jehly určené k nabrání léku

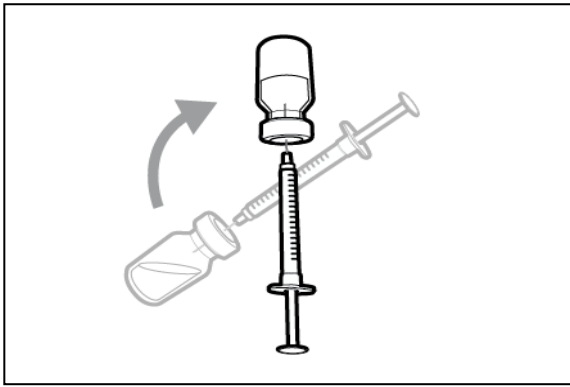


- Uchopte injekční stříkačku za válec v poloze jehlou nahoru.
- Opatrně z jehly určené k nabrání léku stáhněte víčko rovně směrem od těla. **Víčko nevyhazujte. Položte víčko jehly určené k nabrání léku na čistou rovnou plochu.** Po přepravení léčivého přípravku budete potřebovat víčko nasadit zpět na jehlu určenou k nabrání léku.
- Po sejmutí víčka se **nedotýkejte** hrotu jehly a neodkládejte ji na pracovní plochu.

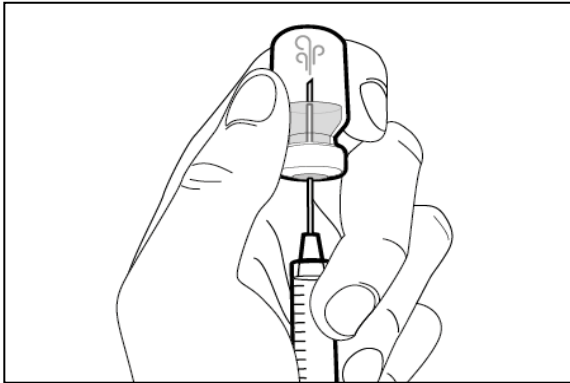
4. krok. Vstříkněte do injekční lahvičky vzduch



- Nechte injekční lahvičku stát na rovné pracovní ploše a zasuňte jehlu určenou k nabrání léku nasazenou na stříkačce **středem** zátky rovně dolů do injekční lahvičky.

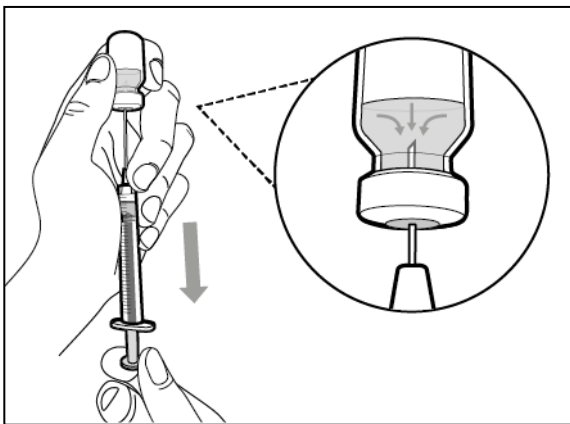


- Ponechte jehlu zasunutou v injekční lahvičce a otočte injekční lahvičku dnem vzhůru.



- S jehlou směřující vzhůru zatlačte na píst a vstříkněte vzduch z injekční stříkačky do prostoru **nad roztokem**.
- Nechte prst přitlačený na pístu stříkačky.
- **Nevstříkujte** vzduch přímo do roztoku, aby se v něm nevytvořily vzduchové bubliny nebo pěna.

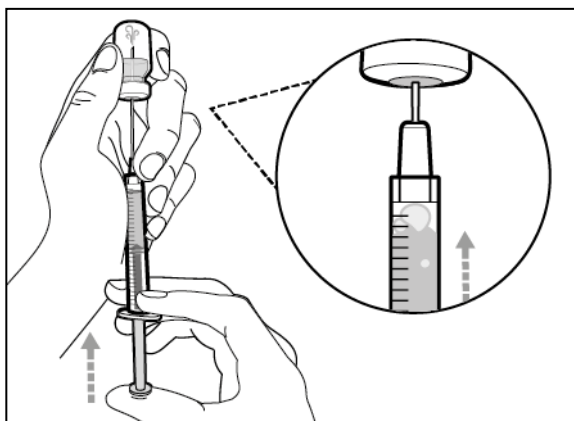
5. krok. Natáhněte roztok do stříkačky



- Popotáhněte hrot jehly dolů **do roztoku**.
- **Zvolna** vytahujte píst, aby se nevytvořily vzduchové bubliny/pěna. Natáhněte do stříkačky větší objem roztoku, než je předepsaná dávka.
- Pozor, abyste nevytáhl(a) píst ze stříkačky.

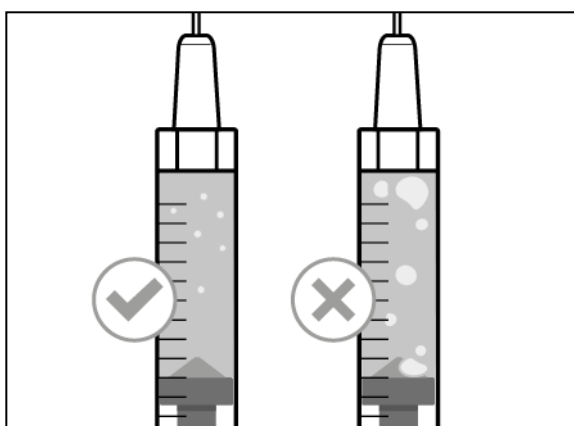
Upozornění: Jestliže je předepsaná dávka větší než objem léčivého přípravku v injekční lahvičce, **natáhněte celý objem** roztoku a přejděte hned na část „**Kombinace injekčních lahviček**“.

6. krok. Odstraňte bubliny



- Nechte jehlu zasunutou v injekční lahvičce a zkontrolujte, zda stříkačka neobsahuje větší vzduchové bubliny. Velké bubliny mohou snížit množství podaného léčivého přípravku.

- **Odstraňte větší vzduchové bubliny** lehkým **poklepáváním** prsty na válec stříkačky, dokud bubliny nevystoupají do vrchní části stříkačky. Zatlačte jehlu **nad hladinu** roztoku a zvolna stlačujte píst, dokud nevytlačíte bubliny ze stříkačky.




- Pokud je objem roztoku ve stříkačce stejný jako předepsaná dávka nebo menší, posuňte hrot jehly **do roztoku** a zvolna **táhněte** za píst, dokud objem roztoku ve stříkačce nebude **větší než předepsaná dávka**.

- Pozor, abyste nevytáhl(a) píst ze stříkačky.

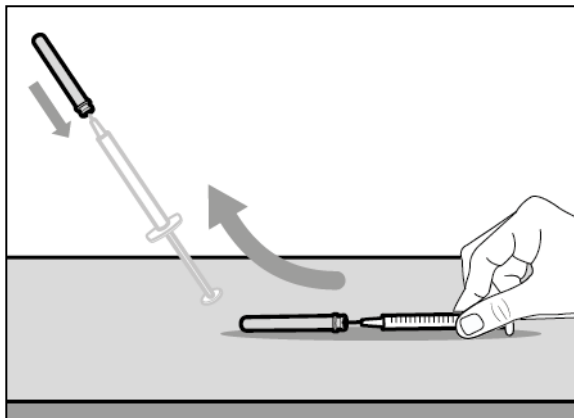
- Opakujte výše uvedené kroky, dokud neodstraníte větší vzduchové bubliny.

Poznámka: Před dalším krokem zkontrolujte, zda máte ve stříkačce dostatečné množství roztoku k aplikaci celé dávky. Pokud se Vám nepodaří natáhnout celý objem roztoku, otočte injekční lahvičku, abyste se dostal(a) i ke zbývajcímu množství.

 **Nepoužívejte** jehlu určenou k nabrání léku k aplikaci injekce, abyste nezpůsobil(a) bolest a krvácení.

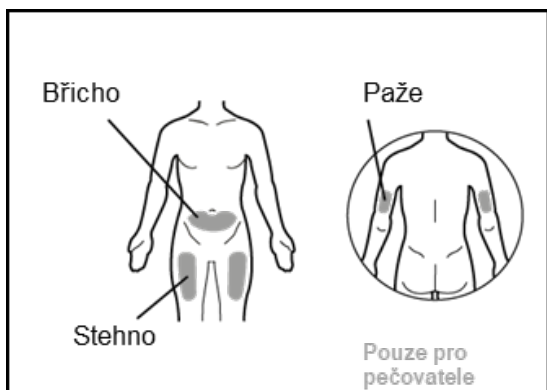
2. INJEKCE

7. krok. Nasad'te víčko zpět na jehlu určenou k nabrání léku



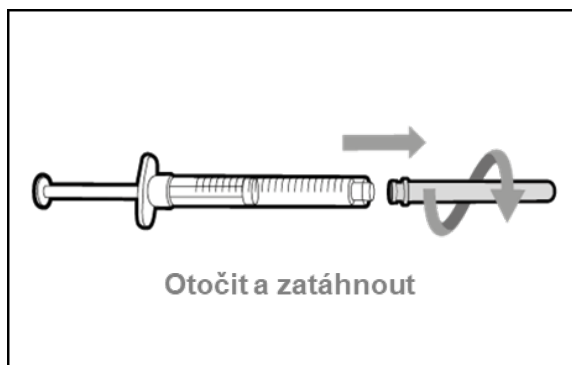
- Vytáhněte injekční stříkačku s jehlou určenou k nabrání léku z injekční lahvičky.
- Uchopte stříkačku **do jedné ruky**, naberte víčko hrotem jehly a **zvedněte stříkačku jehlou nahoru**, aby víčko sjelo na jehlu.
- Když je jehla zakrytá, zatlačte **jednou rukou** (abyste se náhodně neporanil(a) o jehlu) víčko proti stříkačce, aby plně dosedlo.

8. krok. Očistěte místo vpichu



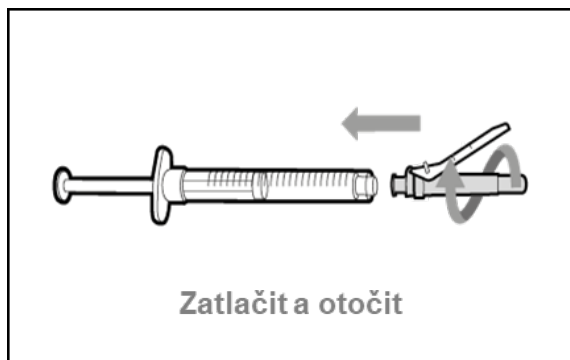
- Vyberte si místo vpichu a **očistěte** je tampónem napuštěným alkoholem.

9. krok. Sejměte jehlu určenou k nabrání léku



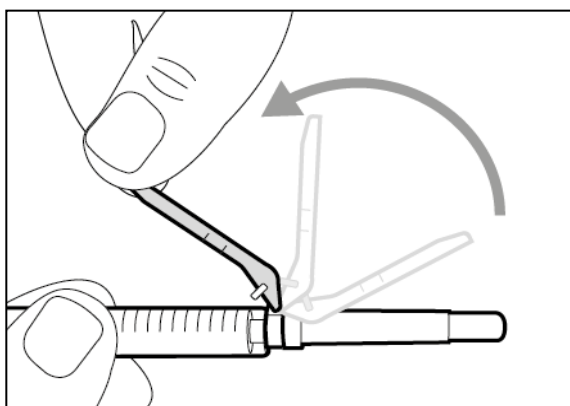
- Otočte jehlou určenou k nabrání léku proti směru hodinových ručiček a jemným tahem ji stáhněte ze stříkačky.
- Použitou jehlu určenou k nabrání léku vyhoďte uložením do nádoby na použité jehly.

10. krok. Nasadíte na injekční stříkačku injekční jehlu



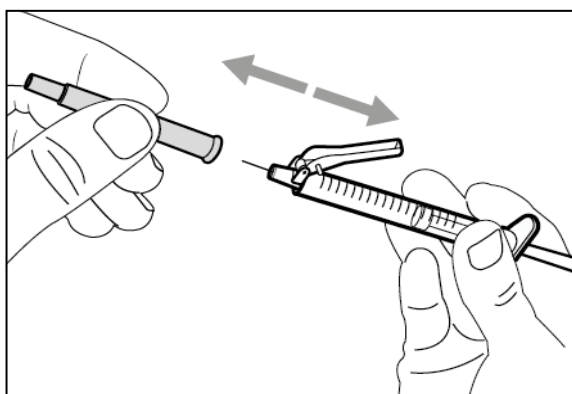
- Zatlačte injekční jehlu na stříkačku a otočte po směru hodinových ručiček, dokud nebude zcela nasazena.

11. krok. Odklopte bezpečnostní kryt



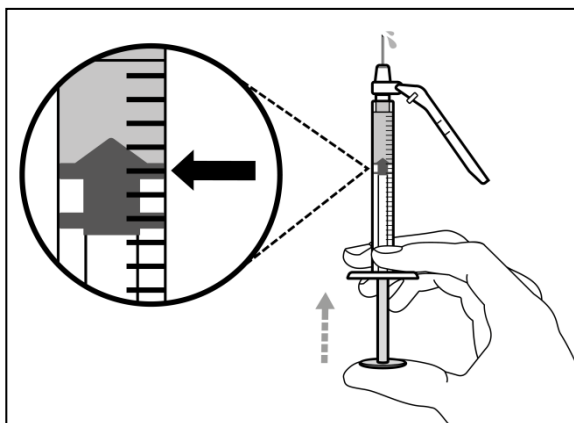
- Odklopte bezpečnostní kryt od jehly směrem k válci stříkačky.

12. krok. Sejměte víčko injekční jehly



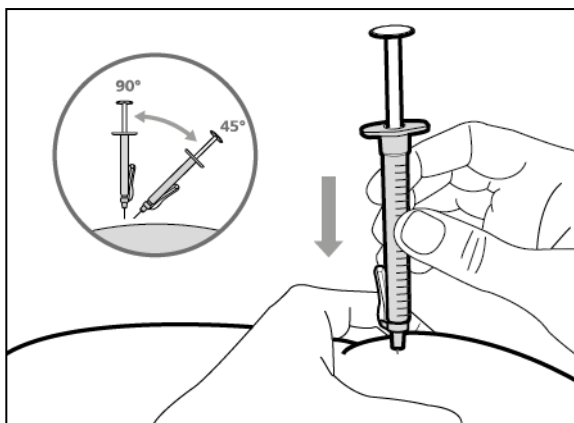
- **Opatrně** stáhněte víčko injekční jehly směrem od stříkačky.
- Víčko vyhodte uložením do nádoby na použité jehly.
- **Nedotýkejte** se hrotu jehly a zabraňte jejímu styku s jakýmkoliv povrchem.
- Léčivý přípravek v injekční stříkačce musíte aplikovat do 5 minut od sejmutí víčka injekční jehly.

13. krok. Nastavte píst na předepsanou dávku



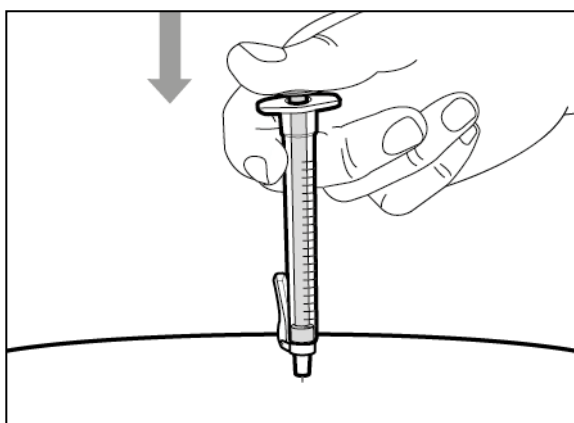
- Držte injekční stříkačku jehlou vzhůru a zvolna stlačujte píst, dokud nedosáhnete předepsané dávky.
- **Zkontrolujte dávku**, ujistěte se, že horní okraj pístu se kryje s ryskou na stříkačce označující předepsanou dávku.

14. krok. Subkutánní (podkožní) injekce



- Sevřete kůži na zvoleném místě vpichu mezi palec a ukazováček a rychlým, pevným pohybem vpichnete jehlu **pod úhlem 45° až 90°** do kůže. Během vpichu se **nedotýkejte** pístu.
- Držte stříkačku ve stejné poloze a uvolněte sevřenou kůži.

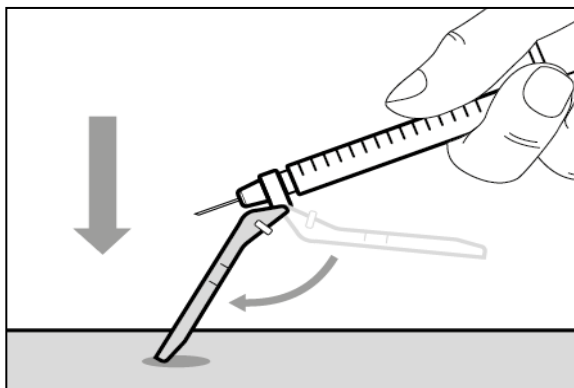
15. krok. Vstříkněte léčivý přípravek



- Pomalu vstříkněte celý obsah stříkačky jemným stlačením pístu do dolní polohy.
- Jehlu se stříkačkou vytahujte z místa vpichu pod stejným úhlem jako při vpichu.

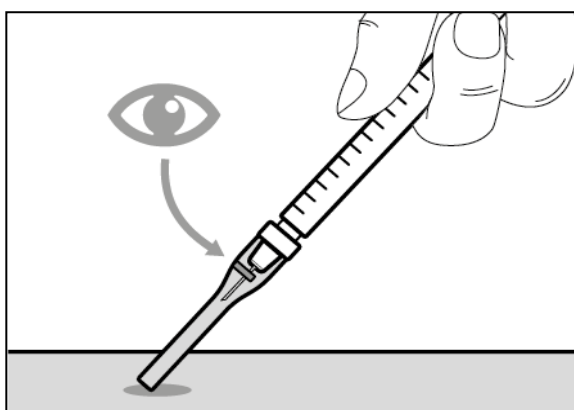
3. LIKVIDACE

16. krok. Přikryjte jehlu bezpečnostním krytem



- Odtlačte bezpečnostní kryt o 90° směrem od válce injekční stříkačky.

- **Uchopte injekční stříkačku do jedné ruky, zapřete se bezpečnostním krytem proti rovnému povrchu a pevným, rychlým pohybem na kryt zatlačte, až uslyšíte cvaknutí.**

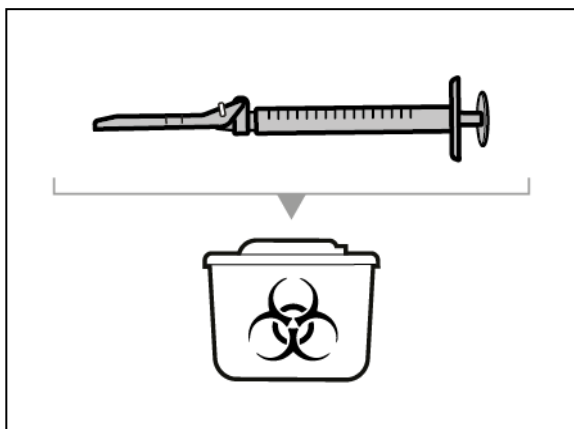


- Pokud neslyšíte zacvaknutí krytu, podívejte se, zda kryt kryje jehlu v plném rozsahu.

- Neustále si přitom dávejte pozor, abyste se prsty nedotýkal(a) krytu ani jehly.

- **Nesnímejte** injekční jehlu ze stříkačky.

17. krok. Zlikvidujte (vyhod'te) injekční stříkačku a jehlu



- Okamžitě po aplikaci injekce uložte použité jehly a injekční stříkačky do nádoby na použité jehly. Další informace jsou uvedeny v části „Likvidace léčivého přípravku a pomůcek“.

- **Nepokoušejte** se sejmout použitou injekční jehlu z použité stříkačky.

- **Nenasazujte zpět** na injekční jehlu víčko.

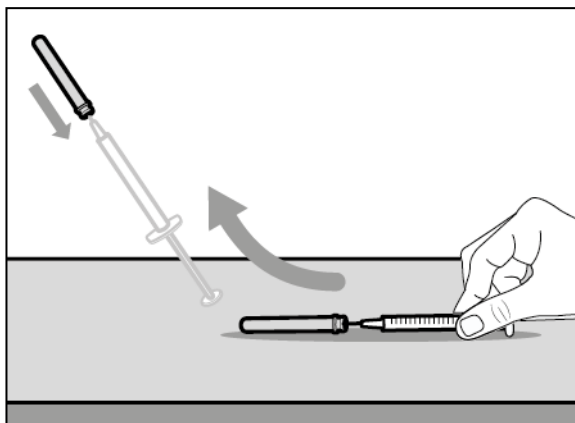
- **Upozornění:** Nádoby na použité jehly neustále uchovávejte mimo dosah dětí.

- Vyhod'te použitá víčka, injekční lahvičky a injekční jehly do nepropíchnutelné nádoby na použité jehly.

Kombinace injekčních lahviček

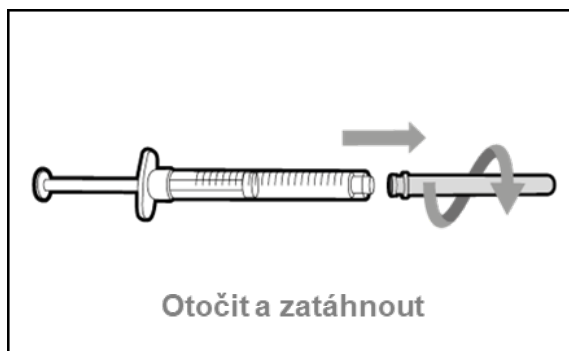
Pokud potřebujete k dosažení celkové předepsané dávky více než 1 injekční lahvičku, pokračujte po natažení roztoku z první lahvičky těmito kroky:

Krok A. Nasad'te víčko zpět na jehlu určenou k nabrání léku



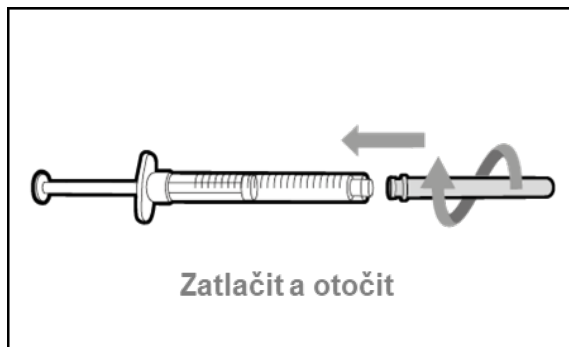
- Vytáhněte injekční stříkačku s jehlou určenou k nabrání léku z první injekční lahvičky.
- Uchopte stříkačku **do jedné ruky**, naberte víčko hrotem jehly a **zvedněte stříkačku jehlou nahoru**, aby víčko sjelo na jehlu.
- Když je jehla zakrytá, zatlačte **jednou rukou** (abyste se náhodně neporanil(a) o jehlu) víčko proti stříkačce, aby plně dosedlo.

Krok B. Sejměte jehlu určenou k nabrání léku



- Otočte jehlu určenou k nabrání léku proti směru hodinových ručiček a jemným tahem ji stáhněte ze stříkačky.
- Použitou jehlu určenou k nabrání léku vyhod'te do nádoby na použité jehly.

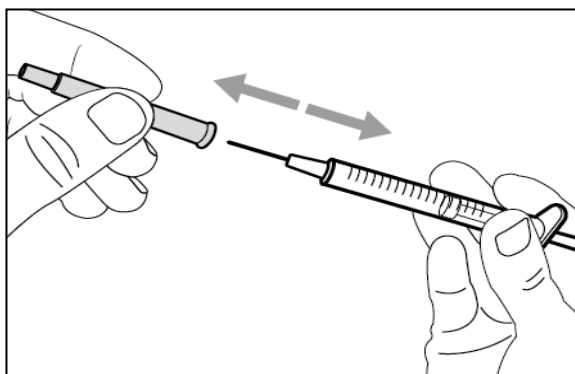
Krok C. Nasad'te na injekční stříkačku novou jehlu s filtrem určenou k nabrání léku



Poznámka: Při každém odběru léčivého přípravku z nové injekční lahvičky musíte použít novou jehlu s filtrem určenou k nabrání léku.

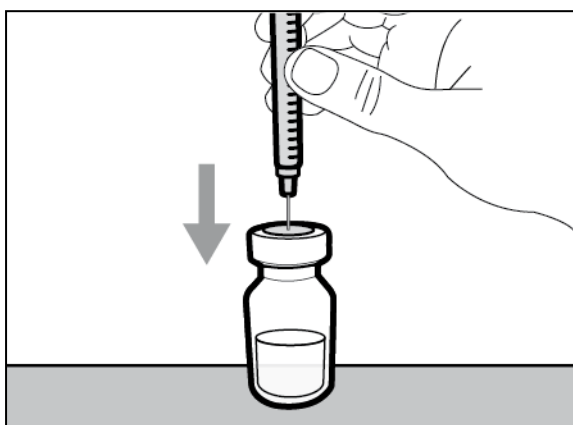
- Zatlačte **novou** jehlu určenou k nabrání léku na stříkačku a otočte po směru hodinových ručiček, dokud nebude zcela nasazena.
- Zvolna vytahujte píst a natáhněte do stříkačky trochu vzduchu.

Krok D. Sejměte víčko jehly určené k nabrání léku

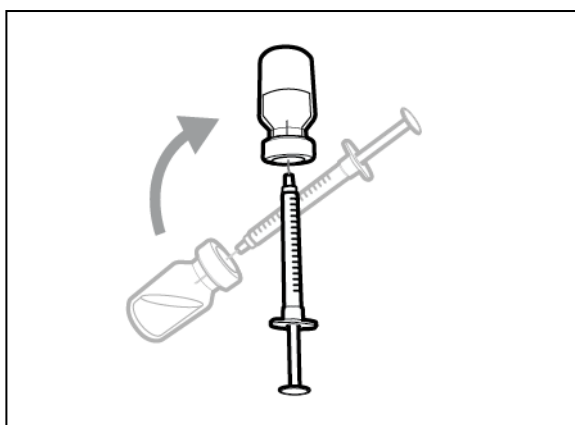


- Uchopte injekční stříkačku za válec v poloze jehlou nahoru.
- Opatrně z jehly určené k nabrání léku stáhněte víčko rovně směrem od těla. **Víčko nevyhazujte.** Po přepravení léčivého přípravku budete potřebovat víčko nasadit zpět na jehlu určenou k nabrání léku.
- **Nedotýkejte se hrotu jehly.**

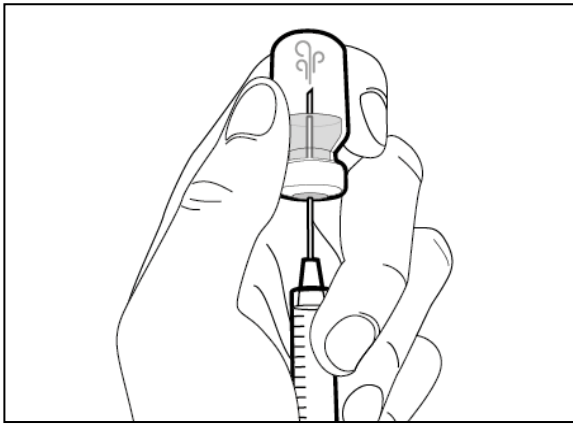
Krok E. Vstříkněte do injekční lahvičky vzduch



- Nechte novou injekční lahvičku stát na rovné pracovní ploše a zasuňte novou jehlu určenou k nabrání léku nasazenou na stříkačce **středem** zátky rovně dolů do injekční lahvičky.

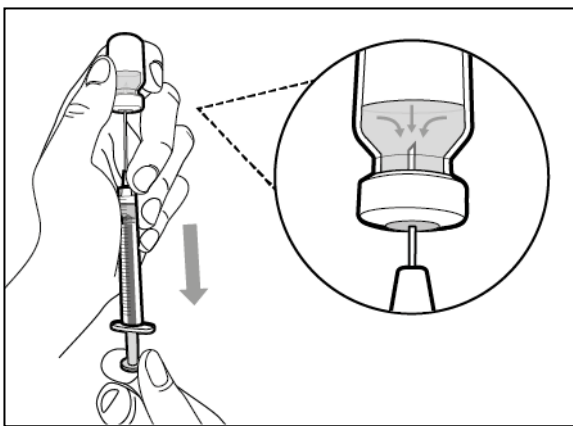


- Ponechte jehlu určenou k nabrání léku zasunutou v injekční lahvičce a otočte injekční lahvičku dnem vzhůru.




- S jehlou směřující vzhůru vstříkněte vzduch z injekční stříkačky do prostoru **nad roztokem**.
- Nechte prst přitlačený na pístu stříkačky.
- **Nevstříkujte** vzduch přímo do roztoku, aby se v něm nevytvořily vzduchové bubliny nebo pěna.

Krok F. Natáhněte roztok do stříkačky



- Popotáhněte hrot jehly dolů **do roztoku**.
- **Zvolna** vytahujte píst, aby se nevytvořily vzduchové bubliny/pěna. Natáhněte do stříkačky větší objem roztoku, než je předepsaná dávka.
- Pozor, abyste nevytáhl(a) píst ze stříkačky.

Poznámka: Před dalším krokem zkontrolujte, zda máte ve stříkačce dostatečné množství roztoku k aplikaci celé dávky. Pokud se Vám nepodaří natáhnout celý objem roztoku, otočte injekční lahvičku, abyste se dostal(a) i ke zbývajícím množství.

 **Nepoužívejte** jehlu určenou k nabrání léku k aplikaci injekce, abyste nezpůsobil(a) bolest a krvácení.

Opakujte kroky A až F s každou další injekční lahvičkou, dokud nenaberete větší objem než předepsanou dávku. Pak ponechte jehlu určenou k nabrání léku zasunutou v poslední lahvičce a vraťte se zpět ke kroku 6. Pokračujte zbývajících kroky.