

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok
Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok

Každý ml roztoku obsahuje 30 mg emicizumabu*

Každá injekčná liekovka s objemom 0,4 ml obsahuje 12 mg emicizumabu v koncentrácii 30 mg/ml.

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 30 mg emicizumabu v koncentrácii 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok

Každý ml roztoku obsahuje 150 mg of emicizumabu*

Každá injekčná liekovka s objemom 0,4 ml obsahuje 60 mg emicizumabu v koncentrácii 150 mg/ml.

Každá injekčná liekovka s objemom 0,7 ml obsahuje 105 mg emicizumabu v koncentrácii 150 mg/ml.

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 150 mg emicizumabu v koncentrácii 150 mg/ml.

Každá injekčná liekovka s objemom 2 ml obsahuje 300 mg emicizumabu v koncentrácii 150 mg/ml.

*Emicizumab je humanizovaná monoklonálna modifikovaná imunoglobulín G4 (IgG4) protilátka vyrobená technológiou rekombinantnej DNA za použitia cicavčej bunkovej kultúry vaječníkov čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hemlibra je indikovaná na rutinnú profylaxiu krvácaných epizód u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII):

- s inhibítorom faktora VIII
- bez inhibítora faktora VIII, ktorí majú:
 - ťažké ochorenie (FVIII < 1%)
 - stredne ťažké ochorenie (FVIII $\geq 1\%$ a $\leq 5\%$) so závažne krvácaným fenotypom.

Hemlibra sa môže používať vo všetkých vekových skupinách.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hemofílie a/alebo krvácaných porúch.

Dávkovanie

Liečba (vrátane rutínnej profylaxie) „bypassovými“ prípravkami (napr. koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu [aPCC] a rekombinantný aktivovaný faktor VII [rFVIIa]) sa má ukončiť deň pred začiatkom liečby Hemlibrou (pozri časť 4.4).

V profylaxii faktorom VIII (FVIII) sa môže pokračovať počas prvých 7 dní liečby Hemlibrou.

Odporúčaná dávka je 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov (nasycovacia dávka), po ktorej nasleduje udržiavacia dávka od 5. týždňa, a to buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne, alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne, všetky dávky sa podávajú formou subkutánnej injekcie.

Schéma podávania nasycovacej dávky je rovnaká bez ohľadu na schému podávania udržiavacej dávky.

Schéma podávania udržiavacej dávky sa má zvoliť na základe toho, ktorú dávkovaciu schému uprednostňuje lekár a pacient/opatrovateľ s cieľom podporiť adhérenciu k liečbe (dodržiavanie liečby zo strany pacienta).

Pacientova dávka (v mg) a objem (v ml) sa má vypočítať nasledujúcim spôsobom:

- Nasycovacia dávka (3 mg/kg) raz za týždeň počas prvých 4 týždňov:
 $\text{Telesná hmotnosť pacienta (kg)} \times \text{dávka (3 mg/kg)} = \text{celkové množstvo (mg) emicizumabu, ktoré sa má podávať.}$
- Po ktorej nasleduje udržiavacia dávka od 5. týždňa, a to buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne, alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne:
 $\text{Telesná hmotnosť pacienta (kg)} \times \text{dávka (1,5; 3 alebo 6 mg/kg)} = \text{celkové množstvo (mg) emicizumabu, ktoré sa má podávať.}$

Celkový objem Hemlibry, ktorý sa má podávať subkutánnou injekciou, sa vypočíta nasledujúcim spôsobom:

$\text{Celkové množstvo (mg) emicizumabu, ktoré sa má podávať} \div \text{koncentrácia v injekčnej liekovke (mg/ml)} = \text{celkový objem Hemlibry (ml), ktorý sa má injekčne podávať.}$

Pri príprave celkového objemu, ktorý sa má podávať, sa nesmú kombinovať rôzne koncentrácie Hemlibry (30 mg/ml a 150 mg/ml) v rovnakej injekčnej striekačke.

Nemá sa podávať objem väčší ako 2 ml na jednu injekciu.

Príklady:

Pacient s telesnou hmotnosťou 16 kg, pre ktorého sa zvolí schéma podávania udržiavacej dávky 1,5 mg/kg raz za týždeň:

- Príklad nasycovacej dávky (prvé 4 týždne): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ emicizumabu je potrebných na nasycovaciu dávku.
- Objem, ktorý sa má podávať, sa vypočíta tak, že sa vypočítaná dávka 48 mg vydeli 150 mg/ml: $48 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ Hemlibry v koncentrácii 150 mg/ml sa má injekčne podávať.
- Určíte vhodnú dávku a objem za použitia dostupných síl lieku.

- Príklad udržiavacej dávky (od 5. týždňa): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ emicizumabu je potrebných na udržiavaciu dávku.
- Objem, ktorý sa má podávať, sa vypočíta tak, že sa vypočítaná dávka 24 mg vydolí 30 mg/ml: $24 \text{ mg emicizumabu} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ Hemlibry v koncentrácii 30 mg/ml sa má injekčne podávať raz za týždeň.
- Určíte vhodnú dávku a objem za použitia dostupných síl lieku.

Pacient s telesnou hmotnosťou 40 kg, pre ktorého sa zvolí schéma podávania udržiavacej dávky 3 mg/kg raz za dva týždne:

- Príklad nasycovacej dávky (prvé 4 týždne): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumabu je potrebných na nasycovaciu dávku.
- Objem, ktorý sa má podávať, sa vypočíta tak, že sa vypočítaná dávka 120 mg vydolí 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ Hemlibry v koncentrácii 150 mg/ml sa má injekčne podávať.
- Určíte vhodnú dávku a objem za použitia dostupných síl lieku.
- Príklad udržiavacej dávky (od 5. týždňa): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumabu je potrebných na udržiavaciu dávku.
- Objem, ktorý sa má podávať, sa vypočíta tak, že sa vypočítaná dávka 120 mg vydolí 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ Hemlibry v koncentrácii 150 mg/ml sa má injekčne podávať raz za dva týždne.
- Určíte vhodnú dávku a objem za použitia dostupných síl lieku.

Pacient s telesnou hmotnosťou 60 kg, pre ktorého sa zvolí schéma podávania udržiavacej dávky 6 mg/kg raz za štyri týždne:

- Príklad nasycovacej dávky (prvé 4 týždne): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ emicizumabu je potrebných na nasycovaciu dávku.
- Objem, ktorý sa má podávať, sa vypočíta tak, že sa vypočítaná dávka 180 mg vydolí 150 mg/ml: $180 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ Hemlibry v koncentrácii 150 mg/ml sa má injekčne podávať.
- Určíte vhodnú dávku a objem za použitia dostupných síl lieku.
- Príklad udržiavacej dávky (od 5. týždňa): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ emicizumabu je potrebných na udržiavaciu dávku.
- Objem, ktorý sa má podávať, sa vypočíta tak, že sa vypočítaná dávka 360 mg vydolí 150 mg/ml: $360 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ Hemlibry v koncentrácii 150 mg/ml sa má injekčne podávať raz za štyri týždne.
- Určíte vhodnú dávku a objem za použitia dostupných síl lieku.

Dĺžka trvania liečby

Hemlibra je určená na dlhodobú profylaktickú liečbu.

Úprava dávky počas liečby

Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky Hemlibry.

Oneskorené alebo vynechané dávky

Ak pacient vynechá plánovanú subkutánnu injekciu Hemlibry, má byť poučený, aby si vynechanú dávku podal čo najskôr, ako je to možné, ale najneskôr jeden deň pred dňom podania ďalšej plánovanej dávky. Pacient si má potom podať ďalšiu dávku vo zvyčajný deň, v ktorý si podáva plánovanú dávku. Pacient si nemá podať dve dávky v rovnaký deň, aby nahradil vynechanú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov mladších ako 1 rok.

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky (pozri časti 5.1 a 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov starších ako 77 rokov.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Hemlibry u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Emicizumab sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Liečba v perioperačnom období

Bezpečnosť a účinnosť emicizumabu sa formálne nehodnotili pri chirurgickej liečbe. Pacienti v klinických štúdiách mali chirurgické zákroky bez prerušenia profylaxie emicizumabom.

Ak sú v perioperačnom období potrebné „bypassové“ prípravky (napr. aPCC a rFVIIa), pozrite si odporúčania na dávkovanie „bypassových“ prípravkov časti 4.4. Ak sa v perioperačnom období vyžaduje FVIII, prečítajte si časť 4.5.

Pri sledovaní základnej hemostatickej aktivity pacientov si pozrite v časti 4.4 laboratórne výsledky, ktoré nie sú ovplyvnené emicizumabom.

Imunotolerančná indukcia (ITI)

Bezpečnosť a účinnosť emicizumabu u pacientov podstupujúcich neprerušovanú imunotolerančnú indukciu neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Hemlibra je určená len na subkutánne použitie a má sa podávať pomocou náležitej aseptickej metódy (pozri časť 6.6).

Injekcia sa má podávať výhradne do odporúčaných miest podania injekcie: brucho, vonkajšia strana hornej časti ramien a stehná (pozri časť 5.2).

Podávanie subkutánnej injekcie Hemlibry do vonkajšej strany hornej časti ramena má vykonávať opatrovateľ alebo zdravotnícky pracovník.

Striedanie miest podania injekcie môže pomôcť predísť alebo znížiť výskyt reakcií v mieste podania injekcie (pozri časť 4.8). Subkutánna injekcia Hemlibry sa nemá podávať do miest, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá alebo stvrdnutá, ani do miest, kde sú materské znamienka alebo jazvy.

Počas liečby Hemlibrou sa majú iné subkutánne podávané lieky podávať prednostne do odlišných anatomických miest.

Podávanie samotným pacientom a/alebo opatrovateľom

Hemlibra je určená na použitie pod vedením zdravotníckeho pracovníka. Po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si pacient môže podávať injekcie Hemlibry sám alebo mu ich môže podávať opatrovateľ, ak lekár rozhodne, že je to vhodné.

Lekár a opatrovateľ majú rozhodnúť, či je vhodné, aby si dieťa samo podávalo injekcie Hemlibry. Neodporúča sa však, aby si deti mladšie ako 7 rokov podávali injekcie samy.

Podrobné pokyny na podávanie Hemlibry, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Trombotická mikroangiopatia súvisiaca s Hemlibrou a aPCC

V klinickej štúdii boli hlásené prípady trombotickej mikroangiopatie (TMA) u pacientov, ktorí dostávali profylaxiu Hemlibrou, keď im bol počas 24 hodín alebo dlhšie podávaný aPCC v priemernom kumulatívnom množstve > 100 U/kg/24 hodín (pozri časť 4.8). Liečba TMA spočívala v podporných opatreniach spolu s plazmaferézou a hemodialýzou alebo bez nich. Známkou zlepšenia sa pozorovali do jedného týždňa po ukončení podávania aPCC a prerušení profylaxie Hemlibrou. Toto rýchle zlepšenie sa líši od zvyčajného klinického priebehu pozorovaného pri atypickom hemolyticko-uremickom syndróme a klasických trombotických mikroangiopatiách, akou je napríklad trombotická trombocytopenická purpura (pozri časť 4.8). U jedného pacienta sa po odznení TMA opätovne začala profylaxia Hemlibrou a jej pokračovanie bolo pre neho bezpečné.

Pacientov, ktorí dostávajú profylaxiu Hemlibrou, je potrebné sledovať kvôli vzniku TMA, keď sa im podáva aPCC. Lekár má ihneď ukončiť podávanie aPCC a prerušiť liečbu Hemlibrou, ak sa zistia klinické príznaky a/alebo laboratórne nálezy zodpovedajúce TMA, a pri jej liečbe sa má riadiť klinickým stavom pacienta. Lekári a pacienti/opatrovatelia majú v každom individuálnom prípade zvážiť prínosy a riziká opätovného začatia profylaxie Hemlibrou po úplnom odznení TMA. V prípade, že je „bypassový“ prípravok indikovaný u pacienta, ktorý dostáva profylaxiu Hemlibrou, pozrite si odporúčania na dávkovanie „bypassových“ prípravkov uvedené nižšie.

Pri liečbe pacientov, ktorí majú vysoké riziko vzniku TMA (napr. majú TMA v predchádzajúcej anamnéze alebo v rodinnej anamnéze) alebo pacientov, ktorí sú súbežne liečení liekmi, o ktorých je známe, že sú rizikovým faktorom vzniku TMA (napr. cyklosporín, chinidín, takrolimus), sa má postupovať s opatrnosťou.

Tromboembólia súvisiaca s Hemlibrou a aPCC

V klinickej štúdii boli hlásené závažné trombotické príhody u pacientov, ktorí dostávali profylaxiu Hemlibrou, keď im bol počas 24 hodín alebo dlhšie podávaný aPCC v priemernom kumulatívnom množstve > 100 U/kg/24 hodín (pozri časť 4.8). Žiadny prípad nevyžadoval antikoagulačnú liečbu. Po ukončení podávania aPCC a prerušení profylaxie Hemlibrou sa známky zlepšenia alebo odznenie príhody pozorovali do jedného mesiaca (pozri časť 4.8). U jedného pacienta sa po odznení trombotickej príhody opätovne začala profylaxia Hemlibrou a jej pokračovanie bolo pre neho bezpečné.

Pacientov, ktorí dostávajú profylaxiu Hemlibrou, je potrebné sledovať kvôli vzniku tromboembolizmu, keď sa im podáva aPCC. Lekár má ihneď ukončiť podávanie aPCC a prerušiť liečbu Hemlibrou, ak sa zistia klinické príznaky, nálezy zobrazovacích a/alebo laboratórnych vyšetrení zodpovedajúce trombotickým príhodám, a pri ich liečbe sa má riadiť klinickým stavom pacienta. Lekári a pacienti/opatrovatelia majú v každom individuálnom prípade zvážiť prínosy a riziká opätovného začatia profylaxie Hemlibrou po úplnom odznení trombotickej príhody. V prípade, že je „bypassový“ prípravok indikovaný u pacienta, ktorý dostáva profylaxiu Hemlibrou, pozrite si odporúčania na dávkovanie „bypassových“ prípravkov uvedené nižšie.

Odporúčania na používanie „bypassových“ prípravkov u pacientov, ktorí dostávajú profylaxiu Hemlibrou

Liečba „bypassovými“ prípravkami sa má ukončiť deň pred začiatkom liečby Hemlibrou.

Lekári majú so všetkými pacientmi a/alebo opatrovateľmi prediskutovať presnú dávku a schému podávania „bypassových“ prípravkov, ak sú potrebné počas profylaktickej liečby Hemlibrou.

Hemlibra zvyšuje u pacienta koagulačný potenciál. Preto môže byť potrebná nižšia dávka „bypassového“ prípravku ako je dávka, ktorá sa používa bez profylaxie Hemlibrou. Dávkovanie a trvanie liečby „bypassovými“ prípravkami bude závisieť od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta. Je potrebné vyhnúť sa použitiu aPCC, ak sú k dispozícii iné možnosti/alternatívy liečby. Ak je aPCC indikovaný u pacienta, ktorý dostáva profylaxiu Hemlibrou, úvodná dávka nemá prekročiť 50 U/kg a odporúča sa laboratórne monitorovanie (ktoré zahŕňa, ale neobmedzuje sa na monitorovanie funkcie obličiek, testy na stanovenie počtu trombocytov a vyšetrenie na prítomnosť trombózy). Ak sa krvácanie nezvládne úvodnou dávkou aPCC do 50 U/kg, ďalšie dávky aPCC sa majú podávať pod vedením alebo dohľadom lekára a má sa zvážiť laboratórne monitorovanie na odhalenie TMA alebo tromboembolizmu a skontrolovanie krvácania pred opakovaným podávaním. Celková dávka aPCC nemá prekročiť 100 U/kg v prvých 24 hodinách liečby. Ošetrojúci lekári musia starostlivo zvážiť riziko vzniku TMA a tromboembolizmu oproti riziku krvácania, keď uvažujú o liečbe aPCC v dávke prevyšujúcej maximálnych 100 U/kg v prvých 24 hodinách.

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne prípady TMA ani trombotických príhod, keď sa u pacientov, ktorí dostávali profylaxiu Hemlibrou, používal iba rFVIIa.

Odporúčania na dávkovanie „bypassových“ prípravkov sa majú dodržiavať počas aspoň 6 mesiacov po ukončení profylaxie Hemlibrou (pozri časť 5.2).

Imunogenicity

Počas klinických štúdií sa menej často pozorovala tvorba neutralizačných protilátok proti emicizumabu s klesajúcou koncentráciou emicizumabu, ktorá viedla k strate účinnosti (pozri časti 4.8 a 5.1). Pacienti s klinickými prejavmi straty účinnosti (napr. zvýšenie výskytu epizód akútneho krvácania [„breakthrough bleeding“, t. j. spontánne vnútorné krvácanie alebo krvácanie spôsobené úrazom či zranením, ktoré sa vyskytne napriek tomu, že pacient dostáva profylaxiu]) sa majú okamžite vyšetriť, aby sa stanovila príčina, a v prípade podozrenia na neutralizačné protilátky proti emicizumabu sa majú zvážiť iné terapeutické možnosti.

Vplyv emicizumabu na koagulačné testy

Emicizumab nahrádza pôsobenie chýbajúceho aktivovaného faktora VIII (FVIIIa) ako kofaktora v tenázovom komplexe. Laboratórne koagulačné testy založené na vnútornej ceste aktivácie koagulácie, zahŕňajúce aktivovaný čas zrážania (activated clotting time, ACT), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), merajú celkový čas zrážania (t. j. čas potrebný na vytvorenie koagula) vrátane času potrebného na to, aby došlo k aktivácii FVIII na FVIIIa pôsobením trombínu. Výsledkom týchto testov založených na vnútornej ceste bude nadmerne skrátený čas zrážania pri podávaní emicizumabu, ktorý nevyžaduje aktiváciu trombínom. Nadmerne skrátený čas zrážania po aktivácii vnútornej cesty následne naruší všetky vyšetrenia aktivity jednotlivých koagulačných faktorov na princípe aPTT, napríklad stanovenie funkčnej aktivity FVIII jednofázovou metódou (pozri časť 4.4, tabuľka 1). Vyšetrenia aktivity jednotlivých koagulačných faktorov, pri ktorých sa využívajú chromogénne alebo imunologické metódy, však nie sú ovplyvnené emicizumabom a môžu sa používať na hodnotenie koagulačných parametrov počas liečby, pričom je potrebné vziať do úvahy ďalej uvedené špecifické aspekty týkajúce sa chromogénnych testov na stanovenie aktivity FVIII.

Pri výrobe chromogénnych testov na stanovenie aktivity FVIII sa môžu použiť buď ľudské alebo bovinné (hovädzie) koagulačné proteíny. Testy obsahujúce ľudské koagulačné faktory reagujú na emicizumab, ale môžu nadhodnotiť klinický hemostatický potenciál emicizumabu. Naopak, testy obsahujúce bovinné koagulačné faktory nie sú citlivé na emicizumab (nie je nameraná žiadna aktivita) a môžu sa použiť na monitorovanie aktivity endogénneho alebo infúziou podaného FVIII alebo na zistenie prítomnosti inhibítorov FVIII.

Emicizumab zostáva aktívny v prítomnosti inhibítora FVIII, a preto spôsobí falošne negatívny výsledok koagulačného Bethesda testu, ktorý sa používa na kvantifikáciu inhibítora FVIII. Namiesto tohto testu sa môže použiť chromogénny Bethesda test, pri ktorom sa na stanovenie aktivity FVIII využíva chromogénny test s bovinnými koagulačnými faktormi, ktorý nie je citlivý na emicizumab.

Tieto dva farmakodynamické markery (t. j. aPTT a aktivita FVIII) neodzrkadľujú skutočný hemostatický účinok emicizumabu v podmienkach *in vivo* (aPTT je nadmerne skrátený a nameraná aktivita FVIII môže byť nadhodnotená), ale naznačujú pravdepodobný relatívny prokoagulačný účinok emicizumabu.

Je možné zhrnúť, že výsledky laboratórných koagulačných testov založených na vnútornej ceste sa u pacientov liečených Hemlibrou nemajú používať na sledovanie jej účinku, na určenie dávky substitučnej liečby či antikoagulačnej liečby, ani na meranie titra inhibítora FVIII. Pri používaní laboratórných koagulačných testov založených na vnútornej ceste sa má postupovať s opatrnosťou, pretože nesprávna interpretácia ich výsledkov môže viesť k nedostatočnému liečeniu pacientov, u ktorých sa vyskytujú krvácavé epizódy, čo môže potenciálne viesť k závažnému alebo život ohrozujúcemu krvácaniu.

V tabuľke 1 sú uvedené laboratórne testy, ktoré sú alebo nie sú ovplyvnené emicizumabom. Vzhľadom na dlhý polčas emicizumabu môže tento vplyv na koagulačné testy pretrvávajúť až 6 mesiacov po podaní poslednej dávky (pozri časť 5.2).

Tabuľka 1 Výsledky koagulačných testov, ktoré sú alebo nie sú ovplyvnené emicizumabom

Výsledky, ktoré sú ovplyvnené emicizumabom	Výsledky, ktoré nie sú ovplyvnené emicizumabom
- Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) - (Koagulačný) Bethesda test na stanovenie titra inhibítora FVIII - Jednofázové metódy stanovenia aktivity jednotlivých koagulačných faktorov na princípe aPTT - Test rezistencie na aktivovaný proteín C (APC-R) na princípe aPTT - Aktivovaný čas zrážania (ACT)	- (Chromogénny) Bethesda test (s bovinými koagulačnými faktormi) na stanovenie titra inhibítora FVIII - Trombínový čas (TT) - Jednofázové metódy stanovenia aktivity jednotlivých koagulačných faktorov na princípe protrombínového času (PT) - Chromogénne testy na stanovenie aktivity jednotlivých koagulačných faktorov iných ako FVIII¹ - Imunologické testy (napr. ELISA, turbidimetrické metódy) - Genetické testy zamerané na koagulačné faktory (napr. faktor V Leiden, alela 20210 protrombínového génu)

¹ Dôležité aspekty týkajúce sa chromogénnych testov na stanovenie aktivity FVIII, pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa detí vo veku < 1 rok. Vytvárajú sa hemostatický systém u novorodencov a dojčiat je dynamický a rozvíjajúci sa a pri hodnotení pomeru prínosu a rizika liečby vrátane možného rizika vzniku trombózy (napr. trombóza súvisiaca so zavedením centrálného žilového katétra) je potrebné vziať do úvahy relatívne koncentrácie prokoagulačných a antikoagulačných proteínov u týchto pacientov.

4.5 Liekové a iné interakcie

S emicizumabom sa neuskutočnili žiadne adekvátne alebo dobre kontrolované štúdie interakcií.

Klinické skúsenosti naznačujú existenciu liekovej interakcie medzi emicizumabom a aPCC (pozri časti 4.4 a 4.8).

Na základe predklinických experimentov existuje možnosť hyperkoagulability pri použití rFVIIa alebo FVIII s emicizumabom, a preto môže byť dávka FVIIa alebo FVIII potrebná na dosiahnutie hemostázy nižšia ako dávka používaná bez profylaxie Hemlibrou.

V prípade trombotických komplikácií má lekár zvážiť prerušenie liečby rFVIIa alebo FVIII a prerušiť profylaxiu Hemlibrou podľa klinických indikácií. Ďalšia liečba má byť prispôbená individuálnym klinickým okolnostiam.

- Rozhodnutie o úpravách dávkovania má brať do úvahy polčas rozpadu liekov; konkrétne, prerušenie emicizumabu nemusí mať okamžitý účinok.
- Monitorovanie pomocou chromogénneho testu FVIII môže viesť k podaniu koagulačných faktorov a môže sa zvážiť testovanie trombofilných vlastností.

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti so súbežným podávaním antifibrinolytík a aPCC alebo rFVIIa u pacientov, ktorí dostávajú profylaxiu Hemlibrou. Je však potrebné zohľadniť možnosť vzniku trombotických príhod, keď sa systémové antifibrinolytiká používajú v kombinácii s aPCC alebo rFVIIa u pacientov, ktorí dostávajú emicizumab.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku, ktoré sú liečené Hemlibrou, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Hemlibrou a počas aspoň 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 5.2).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne klinické štúdie skúmajúce použitie emicizumabu u gravidných žien. S Hemlibrou sa neuskutočnili reprodukčné štúdie na zvieratách. Nie je známe, či emicizumab môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene alebo či môže ovplyvniť reprodukčnú schopnosť. Hemlibra sa má používať počas gravidity, iba ak potenciálny prínos pre matku prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod, pričom je potrebné vziať do úvahy, že počas gravidity a v popôrobnom období je riziko trombózy zvýšené, a že niektoré komplikácie gravidity sú spájané so zvýšeným rizikom diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIK).

Dojčenie

Nie je známe, či sa emicizumab vylučuje do ľudského mlieka. Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace vplyv emicizumabu na tvorbu mlieka alebo na jeho prítomnosť v materskom mlieku. Je známe, že ľudský IgG je prítomný v ľudskom mlieku. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Hemlibrou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility ľudí. Účinok emicizumabu na mužskú a ženskú fertilitu preto nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Hemlibra nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Hemlibry je založený na údajoch z klinických štúdií a zo sledovania po uvedení lieku na trh. Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami na liek (adverse drug reactions, ADR) hlásenými v klinických štúdiách s Hemlibrou boli trombotická mikroangiopatia (TMA) a trombotické príhody, ktoré zahŕňali trombózu kavernózneho sínusu (cavernous sinus thrombosis, CST) a trombózu povrchových žíl vyskytujúcu sa súčasne s nekrózou kože (pozri nižšie a časť 4.4).

Najčastejšími ADR hlásenými u ≥ 10 % pacientov liečených aspoň jednou dávkou Hemlibry boli: reakcie v mieste podania injekcie (19,4 %), artralgia (14,2 %) a bolesť hlavy (14,0 %).

Celkovo traja pacienti (0,7 %), ktorí v klinických štúdiách dostávali profylaxiu Hemlibrou, predčasne ukončili liečbu z dôvodu ADR, ktorými boli TMA, nekróza kože vyskytujúca sa súčasne s povrchovou tromboflebitídou a bolesť hlavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na liek

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek (ADR) sú založené na údajoch zo sledovania po uvedení lieku na trh a na kombinovaných údajoch z piatich klinických štúdií fázy III (štúdie u dospelých a dospievajúcich [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 - HAVEN 3 a BO39182 - HAVEN 4], štúdia u pacientov všetkých vekových kategórií [BO41423 - HAVEN 6] a štúdia u pediatrických pacientov [BH29992 - HAVEN 2]), v ktorých celkovo 444 pacientov s hemofíliou A dostalo aspoň jednu dávku Hemlibry ako rutinnú profylaxiu (pozri časť 5.1). Tristosedom (69,1 %) účastníkov klinickej štúdie bolo dospelých (z ktorých dvaja boli ženského pohlavia), 61 (13,7 %) dospievajúcich (vo veku ≥ 12 až < 18 rokov), 71 (16,0 %) detí (vo veku ≥ 2 až < 12 rokov) a päť (1,1 %) dojčiat a batoliat (vo veku 1 mesiac až < 2 roky). Medián trvania expozície v štúdiách bol 32 týždňov (rozmedzie: 0,1 až 94,3 týždňa).

ADR zistené v klinických štúdiách fázy III a zo sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA (tabuľka 2). Zodpovedajúce kategórie frekvencie výskytu uvedené pri každej ADR sú založené na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2 Súhrn nežiaducich reakcií na liek založený na kombinovaných údajoch z klinických štúdií HAVEN s Hemlibrou a zo sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Nežiaduce reakcie (uprednostnený výraz, MedDRA)	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombotická mikroangiopatia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
Poruchy ciev	Povrchová tromboflebitída	Menej časté
	Trombóza kavernózneho sínusu ^a	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Nekróza kože	Menej časté
	Angioedém	Menej časté
	Urtikária	Časté
	Vyrážka	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Veľmi časté
	Myalgia	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste podania injekcie	Veľmi časté
	Pyrexia	Časté
	Zníženie terapeuticko-odpovede ^b	Menej časté

^a Poruchy ciev je sekundárna SOC pre trombózu kavernózneho sínusu.

^b Strata účinnosti (zníženie terapeuticko-odpovede) sa prejavuje ako zvýšenie výskytu akútneho krvácania a bolo hlásené pri neutralizačných protilátkach proti emicizumabu s klesajúcou koncentráciou emicizumabu (pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek a časti 4.4 a 5.1).

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Trombotická mikroangiopatia

V súhrnne hodnotených klinických štúdií fázy III boli prípady TMA hlásené u menej ako 1 % pacientov (3/444) a špecificky u 9,7 % pacientov (3/31), ktorí dostali aspoň jednu dávku aPCC počas liečby emicizumabom. Všetky 3 prípady TMA sa vyskytli, keď bol aPCC podávaný počas 24 hodín alebo dlhšie v priemernom kumulatívnom množstve > 100 U/kg/24 hodín počas profylaktickej liečby (pozri časť 4.4). U pacientov sa zistila trombocytopénia, mikroangiopatická hemolytická anémia a akútne poškodenie obličiek, bez závažne zníženej aktivity proteázy ADAMTS13. U jedného pacienta sa po odznení TMA opätovne začala profylaxia Hemlibrou bez toho, že by došlo k jej recidíve.

Trombotické príhody

V súhrnne hodnotených klinických štúdií fázy III boli závažné trombotické príhody hlásené u menej ako 1 % pacientov (2/444) a špecificky u 6,5 % pacientov (2/31), ktorí dostali aspoň jednu dávku aPCC počas liečby emicizumabom. Obidve závažné trombotické príhody sa vyskytli, keď bol aPCC podávaný počas 24 hodín alebo dlhšie v priemernom kumulatívnom množstve > 100 U/kg/24 hodín počas profylaktickej liečby. U jedného pacienta sa po odznení trombotickej príhody opätovne začala profylaxia Hemlibrou bez toho, že by došlo k jej recidíve (pozri časť 4.4).

Charakterizácia interakcie medzi emicizumabom a liečbou aPCC v pivotných klinických štúdiách

Zaznamenalo sa 82 prípadov liečby aPCC* u pacientov, ktorí dostávali profylaxiu Hemlibrou, pričom v ôsmich (10 %) z týchto prípadov bol aPCC podávaný počas 24 hodín alebo dlhšie v priemernom kumulatívnom množstve > 100 U/kg/24 hodín; dva z týchto ôsmich prípadov sa spájali s trombotickými príhodami a tri z týchto ôsmich prípadov sa spájali s TMA (tabuľka 3). So zvyšnými prípadmi liečby aPCC sa nespájala žiadna TMA ani trombotické príhody. V 68 % všetkých prípadov liečby aPCC bola podaná iba jedna infúzia < 100 U/kg.

Tabuľka 3 Charakterizácia liečby aPCC* v súhrnne hodnotených klinických štúdiách fázy III

Dĺžka trvania liečby aPCC	Priemerné kumulatívne množstvo aPCC počas 24 hodín (U/kg/24 hodín)		
	< 50	50 - 100	> 100
< 24 hodín	9	47	13
24 - 48 hodín	0	3	1 ^b
> 48 hodín	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Prípad liečby aPCC je definovaný ako všetky dávky aPCC, ktoré pacient dostal, z akéhokoľvek dôvodu, až kým nedošlo k 36-hodinovej prestávke v liečbe. Zahŕňa to všetky prípady liečby aPCC okrem tých, ktoré sa vyskytli v prvých 7 dňoch a tých, ktoré sa vyskytli 30 dní po ukončení podávania Hemlibry.

^a Trombotická mikroangiopatia

^b Trombotická príhoda

Reakcie v mieste podania injekcie

V súhrnne hodnotených klinických štúdiách fázy III boli veľmi často (19,4 %) hlásené reakcie v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR). Všetky ISR pozorované v klinických štúdiách s Hemlibrou boli hlásené ako nezávažné a ich intenzita bola mierna až stredne závažná a 94,9 % z nich odznelo bez potreby liečby. Najčastejšie hlásenými príznakmi ISR boli erytém v mieste podania injekcie (10,6 %), bolesť v mieste podania injekcie (4,1 %), pruritus v mieste podania injekcie (2,9 %) a opuch v mieste podania injekcie (2,7 %).

Imunogenicitá

V súhrnne hodnotených klinických štúdií fázy III s Hemlibrou bola tvorba neutralizačných protilátok proti emicizumabu spojená s klesajúcou koncentráciou emicizumabu menej častá (pozri časť 5.1). U jedného pacienta, u ktorého sa vytvorili neutralizačné protilátky proti emicizumabu s klesajúcou koncentráciou emicizumabu, došlo k strate účinnosti (prejavujúcej sa akútnym krvácaním) po piatich týždňoch liečby a liečba Hemlibrou bola u neho neskôr ukončená (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Skúmaná pediatrická populácia pozostávala celkovo zo 137 pacientov, ktorí zahŕňali 5 (3,6 %) dojčiat a batoliat (vo veku od 1 mesiaca do menej ako 2 rokov), 71 (51,8 %) detí (vo veku od 2 do menej ako 12 rokov) a 61 (44,5 %) dospievajúcich (vo veku od 12 do menej ako 18 rokov). Bezpečnostný profil Hemlibry bol medzi dojčatami, deťmi, dospievajúcimi a dospelými celkovo zhodný.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním Hemlibrou sú obmedzené.

Príznaky

Náhodné predávkovanie môže mať za následok hyperkoagulabilitu.

Liečba

Pacienti, ktorí si náhodne podajú nadmernú dávku, majú ihneď vyhľadať lekára a majú byť pozorne sledovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, iné systémové hemostatiká; ATC kód: B02BX06

Mechanizmus účinku

Emicizumab je humanizovaná monoklonálna modifikovaná imunoglobulín G4 (IgG4) protilátka s bišpecifickou štruktúrou protilátky.

Emicizumab premost'uje priestor medzi aktivovaným faktorom IX a faktorom X, aby sa obnovila funkcia chýbajúceho FVIIIa, ktorý je potrebný na účinnú hemostázu.

Emicizumab nie je štrukturálne príbuzný ani sekvenčne homológny s FVIII, a preto neindukuje ani nepodporuje vznik priameho inhibítora FVIII.

Farmakodynamické účinky

Profylaktická liečba Hemlibrou skracuje aPTT a zvyšuje nameranú aktivitu FVIII (pri použití chromogénneho testu s ľudskými koagulačnými faktormi). Tieto dva farmakodynamické markery

neodrzadľujú skutočný hemostatický účinok emicizumabu v podmienkach *in vivo* (aPTT je nadmerne skrátený a nameraná aktivita FVIII môže byť nadhodnotená), ale naznačujú pravdepodobný relatívny prokoagulačný účinok emicizumabu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Hemlibry v rutinej profylaxii u pacientov s hemofíliou A sa hodnotila v piatich klinických štúdiách (tri štúdie u dospelých a dospievajúcich pacientov s hemofíliou A a s inhibítorom FVIII alebo bez neho [HAVEN 1, HAVEN 3 a HAVEN 4], štúdia u pediatrických pacientov s hemofíliou A a inhibítorom FVIII [HAVEN 2] a štúdia u pacientov všetkých vekových kategórií s ľahkou alebo stredne ťažkou hemofíliou A bez inhibítora FVIII [HAVEN 6]).

Klinické štúdie u dospelých a dospievajúcich pacientov s hemofíliou A a s inhibítorom FVIII alebo bez neho

Pacienti (vo veku ≥ 12 rokov a s telesnou hmotnosťou > 40 kg) s hemofíliou A a bez inhibítora FVIII (štúdia BH30071 - HAVEN 3)

Štúdia HAVEN 3 bola randomizovaná, multicentrická, otvorená klinická štúdia fázy III u 152 dospelých mužov a dospievajúcich chlapcov (vo veku ≥ 12 rokov a s telesnou hmotnosťou > 40 kg) s ťažkou hemofíliou A a bez inhibítora FVIII, ktorí v predchádzajúcom období dostávali buď epizodickú („on demand“, t. j. liečbu akútneho krvácania až do jeho zastavenia), alebo profylaktickú liečbu FVIII. Pacienti dostávali subkutánne podávanú Hemlibru v dávke 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých štyroch týždňov, po ktorých nasledovalo podávanie buď 1,5 mg/kg raz za týždeň (skupina A a skupina D), alebo 3 mg/kg raz za dva týždne (skupina B), alebo nedostávali žiadnu profylaxiu (skupina C). Pacienti v skupine C mohli prejsť na profylaxiu Hemlibrou (3 mg/kg raz za dva týždne) po absolvovaní aspoň 24 týždňov bez profylaxie. V skupine A a v skupine B bola po 24 týždňoch profylaxie Hemlibrou povolená titrácia dávky smerom nahor na 3 mg/kg raz za týždeň u pacientov, u ktorých sa vyskytli dve alebo viacej epizód krvácania spĺňajúcich vopred definované kritériá (t. j. epizódy spontánneho a klinicky významného krvácania vyskytujúce sa pri koncentráciách emicizumabu v rovnovážnom stave). U pacientov v skupine D mohla byť dávka titrovaná smerom nahor po výskyte druhej epizódy spĺňajúcej vopred definované kritériá. V čase primárnej analýzy bola titrácia udržiavacej dávky smerom nahor vykonaná u piatich pacientov.

Osemdesiatdeväť pacientov, ktorí v predchádzajúcom období dostávali epizodickú („on demand“) liečbu FVIII, bolo randomizovaných v pomere 2:2:1 na podávanie Hemlibry buď raz za týždeň (skupina A; N = 36), raz za dva týždne (skupina B; N = 35) alebo na nepodávanie profylaxie (skupina C; N = 18), so stratifikáciou podľa výskytu epizód krvácania v predchádzajúcich 24 týždňoch (< 9 alebo ≥ 9). Šesťdesiattri pacientov, ktorí boli v predchádzajúcom období profylakticky liečení FVIII, bolo zaradených do skupiny D dostávajúcej Hemlibru (1,5 mg/kg raz za týždeň).

Primárnym cieľom štúdie bolo vyhodnotiť u pacientov, ktorí v predchádzajúcom období dostávali epizodickú liečbu FVIII, účinnosť profylaxie Hemlibrou podávanou raz za týždeň (skupina A) alebo raz za dva týždne (skupina B) v porovnaní s nepodávaním profylaxie (skupina C) na základe počtu epizód krvácania vyžadujúcich liečbu koagulačnými faktormi (pozri tabuľku 4). Ďalšie ciele štúdie zahŕňali vyhodnotenie randomizovaného porovnania skupiny A alebo skupiny B a skupiny C z hľadiska účinnosti profylaxie Hemlibrou v znižovaní počtu všetkých epizód krvácania, epizód spontánneho krvácania, epizód krvácania do kĺbov a epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu (pozri tabuľku 4), ako aj zhodnotenie preferencie liečby zo strany pacientov pomocou preferenčného dotazníka.

Účinnosť profylaxie Hemlibrou sa porovnala aj s predchádzajúcou profylaktickou liečbou FVIII (skupina D) u pacientov, ktorí sa pred zaradením do štúdie zúčastnili na neintervenčnej štúdii (non-interventional study, NIS) (pozri tabuľku 5). Do tohto porovnania boli zahrnutí iba pacienti z NIS, pretože údaje o krvácajúcich epizódach a o liečbe boli zozbierané na rovnakej úrovni granularity (detailnosti) údajov ako bola úroveň granularity použitá v štúdii HAVEN 3. NIS je observačná štúdia,

ktorej hlavným cieľom je získať podrobné klinické údaje o krvácaných epizódach a používaní liekov na hemofíliu u pacientov s hemofíliou A mimo rámca intervenčnej klinickej štúdie.

Pacienti (vo veku ≥ 12 rokov) s hemofíliou A a inhibítorom FVIII (štúdia BH29884 - HAVEN 1)

Štúdia HAVEN 1 bola randomizovaná, multicentrická, otvorená klinická štúdia u 109 dospievajúcich chlapcov (vo veku ≥ 12 rokov) a dospelých mužov s hemofíliou A a inhibítorom FVIII, ktorí v predchádzajúcom období dostávali buď epizodickú alebo profylaktickú liečbu „bypassovými“ prípravkami (aPCC a rFVIIa). V tejto štúdii dostávali pacienti profylaxiu Hemlibrou podávanou raz za týždeň (skupiny A, C a D) - 3 mg/kg raz za týždeň počas štyroch týždňov, po ktorých nasledovalo podávanie 1,5 mg/kg raz za týždeň - alebo nedostávali žiadnu profylaxiu (skupina B). Pacienti randomizovaní do skupiny B mohli prejsť na profylaxiu Hemlibrou po absolvovaní aspoň 24 týždňov bez profylaxie. Po 24 týždňoch profylaxie Hemlibrou bola povolená titrácia dávky smerom nahor na 3 mg/kg raz za týždeň u pacientov, u ktorých sa vyskytli dve alebo viacej epizód krvácania spĺňajúcich vopred definované kritériá (t. j. epizódy spontánneho a potvrdeného klinicky významného krvácania vyskytujúce sa pri koncentráciách emicizumabu v rovnovážnom stave). V čase primárnej analýzy bola titrácia udržiavacej dávky na 3 mg/kg raz za týždeň vykonaná u dvoch pacientov.

Päťdesiattri pacientov, ktorí v predchádzajúcom období dostávali epizodickú („on demand“) liečbu „bypassovými“ prípravkami, bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie profylaxie Hemlibrou (skupina A) alebo na nepodávanie profylaxie (skupina B), so stratifikáciou podľa výskytu epizód krvácania v predchádzajúcich 24 týždňoch (< 9 alebo ≥ 9).

Štyridsaťdeväť pacientov, ktorí boli v predchádzajúcom období profylakticky liečení „bypassovými“ prípravkami, bolo zaradených do skupiny C dostávajúcej profylaxiu Hemlibrou. Sedem pacientov, ktorí v predchádzajúcom období dostávali epizodickú („on demand“) liečbu „bypassovými“ prípravkami a ktorí sa pred zaradením do štúdie zúčastnili na NIS, ale nemohli byť zaradení do štúdie HAVEN 1 pred skompletizovaním skupín A a B, bolo zaradených do skupiny D dostávajúcej profylaxiu Hemlibrou.

Primárnym cieľom štúdie bolo vyhodnotiť u pacientov, ktorí v predchádzajúcom období dostávali epizodickú („on demand“) liečbu „bypassovými“ prípravkami, vplyv profylaktickej liečby Hemlibrou podávanou raz za týždeň v porovnaní s nepodávaním profylaxie (skupina A v porovnaní so skupinou B) na počet epizód krvácania vyžadujúcich liečbu koagulačnými faktormi v priebehu času (minimálne 24 týždňov alebo do dátumu ukončenia účasti na štúdii) (pozri tabuľku 6). Ďalšími sekundárnymi cieľmi randomizovaného porovnania skupín A a B boli účinnosť profylaxie Hemlibrou podávanou raz za týždeň v znižovaní počtu všetkých epizód krvácania, epizód spontánneho krvácania, epizód krvácania do kĺbov a epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu (pozri tabuľku 6), ako aj hodnotenie kvality života súvisiacej so zdravím (health-related quality of life, HRQoL) a zdravotného stavu pacientov (pozri tabuľky 10 a 11). Priemerná doba expozície (+ štandardná odchýlka (standard deviation, SD)) u všetkých pacientov v štúdii bola 21,38 týždňa (12,01). Pokiaľ ide o jednotlivé liečebné skupiny, priemerná doba expozície (+ SD) bola 28,86 týždňa (8,37) v skupine A, 8,79 týždňa (3,62) v skupine B, 21,56 týždňa (11,85) v skupine C a 7,08 týždňa (3,89) v skupine D. Jeden pacient v skupine A ukončil účasť na štúdii pred začatím profylaxie Hemlibrou.

Štúdia hodnotila aj účinnosť profylaxie Hemlibrou podávanou raz za týždeň v porovnaní s predchádzajúcou epizodickou („on demand“) a profylaktickou liečbou „bypassovými“ prípravkami (samostatné porovnania) u pacientov, ktorí sa pred zaradením do štúdie zúčastnili na NIS (skupina A a skupina C v uvedenom poradí) (pozri tabuľku 7).

Pacienti (vo veku ≥ 12 rokov) s hemofíliou A a s inhibítorom FVIII alebo bez neho (štúdia BO39182 - HAVEN 4)

Hemlibra bola skúmaná v multicentrickej klinickej štúdii fázy III s jednou skupinou u 41 dospelých mužov a dospievajúcich chlapcov (vo veku ≥ 12 rokov a s telesnou hmotnosťou > 40 kg), ktorí majú hemofíliu A s inhibítorom FVIII alebo ťažkú hemofíliu A bez inhibítora FVIII, ktorí v predchádzajúcom období dostávali buď epizodickú („on demand“) alebo profylaktickú liečbu „bypassovými“ prípravkami alebo FVIII. Pacienti dostávali profylaxiu Hemlibrou - 3 mg/kg raz za týždeň počas štyroch týždňov, po ktorej nasledovalo podávanie 6 mg/kg raz za štyri týždne. Primárnym cieľom štúdie bolo vyhodnotiť účinnosť profylaxie Hemlibrou podávanou raz za štyri týždne pri udržiavaní adekvátnej kontroly krvácania na základe liečených epizód krvácania. Ďalším cieľom bolo vyhodnotiť klinickú účinnosť profylaxie Hemlibrou z hľadiska všetkých epizód krvácania, liečených epizód spontánneho krvácania, liečených epizód krvácania do kĺbov a liečených epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu (pozri tabuľku 8). Hodnotila sa aj preferencia liečby zo strany pacientov pomocou preferenčného dotazníka.

Pacienti (všetkých vekových kategórií) s ľahkou alebo stredne ťažkou hemofíliou A bez inhibítora FVIII (štúdia BO41423 - HAVEN 6)

Štúdia HAVEN 6 bola multicentrická, otvorená klinická štúdia fázy III s jednou skupinou u 71 pacientov (všetkých vekových kategórií) liečených emicizumabom, s ľahkou ($n = 20$ [28,2 %]) alebo stredne ťažkou ($n = 51$ [71,8 %]) hemofíliou A bez inhibítora FVIII, u ktorých bola indikovaná profylaxia na základe rozhodnutia skúšajúceho lekára. Väčšina pacientov boli muži (69 pacientov [97,2 %]) a 2 boli ženy (2,8 %). Pri vstupe do štúdie 34 pacienti (47,9 %) dostávali epizodickú („on demand“) liečbu a 37 pacienti (52,1 %) dostávali profylaktickú liečbu FVIII. Pacientom bola subkutánne podávaná Hemlibra v dávke 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých štyroch týždňov, po ktorých nasledovala jedna z nasledujúcich schém podávania udržiavacej dávky, podľa preferencie zo strany pacienta, od 5. týždňa: 1,5 mg/kg raz za týždeň ($n = 24$ [33,8 %]), 3 mg/kg raz za dva týždne ($n = 39$ [54,9 %]) alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne ($n = 8$ [11,3 %]). Po 24 týždňoch bola povolená titrácia dávky smerom nahor na 3 mg/kg raz za týždeň u pacientov, u ktorých sa vyskytli dve alebo viacej epizód krvácania spĺňajúcich vopred definované kritériá (t. j. epizódy spontánneho a klinicky významného krvácania vyskytujúce sa pri koncentráciách emicizumabu v rovnovážnom stave). V čase predbežnej analýzy nebola titrácia udržiavacej dávky smerom nahor vykonaná u žiadneho pacienta.

Primárnym cieľom účinnosti štúdie bolo vyhodnotiť účinnosť profylaxie Hemlibrou na základe počtu epizód krvácania vyžadujúcich liečbu koagulačnými faktormi v priebehu času (t. j. výskyt liečených epizód krvácania, pozri tabuľku 9). Ďalšími cieľmi boli vyhodnotiť účinnosť profylaxie Hemlibrou na základe počtu všetkých epizód krvácania, epizód spontánneho krvácania, epizód krvácania do kĺbov a epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu v priebehu času, ako aj vyhodnotenie kvality života súvisiacej so zdravím (health-related quality of life, HRQoL) prostredníctvom pacientmi vyplneného dotazníka CATCH (*Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia*, t. j. komplexný nástroj na hodnotenie výziev pri hemofílii) v priebehu času.

Výsledky účinnosti

HAVEN 3

Výsledky účinnosti profylaxie Hemlibrou v porovnaní s nepodávaním profylaxie z hľadiska výskytu liečených epizód krvácania, všetkých epizód krvácania, liečených epizód spontánneho krvácania, liečených epizód krvácania do kĺbov a liečených epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Štúdia HAVEN 3: Ročný výskyt epizód krvácania v skupine s profylaxiou Hemlibrou v porovnaní so skupinou bez profylaxie u pacientov vo veku ≥ 12 rokov a bez inhibítora FVIII

Cieľový ukazovateľ	Skupina C: žiadna profylaxia (N = 18)	Skupina A: Hemlibra 1,5 mg/kg raz za týždeň (N = 36)	Skupina B: Hemlibra 3 mg/kg raz za 2 týždne (N = 35)
Liečené epizódy krvácania			
ABR (95% IS)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% zníženie (RR), p-hodnota	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	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)
Všetky epizódy krvácania			
ABR (95% IS)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% zníženie (RR), p-hodnota	NA	95% (0,05), < 0,0001	94% (0,06), < 0,0001
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Liečené epizódy spontánneho krvácania			
ABR (95% IS)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% zníženie (RR), p-hodnota	NA	94% (0,06), < 0,0001	98% (0,02), < 0,0001
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Liečené epizódy krvácania do kĺbov			
ABR (95% IS)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% zníženie (RR), p-hodnota	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Cieľový ukazovateľ	Skupina C: žiadna profylaxia (N = 18)	Skupina A: Hemlibra 1,5 mg/kg raz za týždeň (N = 36)	Skupina B: Hemlibra 3 mg/kg raz za 2 týždne (N = 35)
Liečené epizódy krvácania do cieľového kĺbu			
ABR (95% IS)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% zníženie (RR), p-hodnota	NA	95% (0,05), < 0,0001	95% (0,05), < 0,0001
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Pomer výskytu (rate ratio) a interval spoľahlivosti (IS) vychádzajú z modelu negatívne binomickej regresie (NBR) a p-hodnota zo stratifikovaného Waldovho testu, pri porovnávaní výskytu epizód krvácania medzi špecifikovanými skupinami. Skupina C: zahŕňa iba obdobie bez podávania profylaxie. Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Liečené epizódy krvácania = epizódy krvácania liečené FVIII. Všetky epizódy krvácania = epizódy krvácania liečené a neliečené FVIII. V prípade pacientov, ktorých dávka bola titrovaná smerom nahor, sú zahrnuté iba údaje, ktoré sa získali pred titráciou. Pacienti vystavení emicizumabu začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov. ABR = ročný výskyt epizód krvácania (Annualised Bleed Rate); IS = interval spoľahlivosti; RR = pomer výskytu (rate ratio); IQR = interkvartilové rozpätie (interquartile range), 25. percentil až 75. percentil. NA = Neuplatňuje sa			

V klinickej štúdii HAVEN 3 sa v intraindividuálnej analýze zistilo, že profylaxia Hemlibrou viedla k štatisticky významnému ($p < 0,0001$) zníženiu (68%) výskytu epizód krvácania z hľadiska liečených epizód krvácania v porovnaní s údajmi o predchádzajúcej profylaxii FVIII zozbieranými v NIS pred zaradením do štúdie (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 Štúdia HAVEN 3: Intraindividuálne porovnanie ročného výskytu epizód krvácania (liečené epizódy krvácania) pri profylaxii Hemlibrou v porovnaní s predchádzajúcou profylaxiou FVIII

Cieľový ukazovateľ	Skupina D _{NIS} : Predchádzajúca profylaxia FVIII (N = 48)	Skupina D: Hemlibra 1,5 mg/kg raz za týždeň (N = 48)
Medián obdobia účinnosti (týždne)	30,1	33,7
Liečené epizódy krvácania		
ABR (95% IS)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% zníženie (RR), p-hodnota	68% (0,32), < 0,0001	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Medián ABR (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
Pomer výskytu (rate ratio) a interval spoľahlivosti (IS) vychádzajú z modelu negatívne binomickej regresie (NBR) a p-hodnota zo stratifikovaného Waldovho testu, pri porovnávaní ABR medzi špecifikovanými skupinami. Intraindividuálne porovnávacie údaje z NIS. Zahrnutí sú iba pacienti, ktorí sa zúčastnili na NIS a na štúdiu HAVEN 3. V prípade pacientov, ktorých dávka bola titrovaná smerom nahor, sú zahrnuté iba údaje, ktoré sa získali pred titráciou. Liečené epizódy krvácania = epizódy krvácania liečené FVIII. Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH. ABR = ročný výskyt epizód krvácania; IS = interval spoľahlivosti; RR = pomer výskytu; IQR = interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil. Hoci sa pri profylaxii emicizumabom pozorovala vyššia adhézia ako pri predchádzajúcej profylaxii FVIII, nebol identifikovaný žiadny rozdiel v ABR u pacientov so zhodnými dávkami $\geq 80\%$ alebo $< 80\%$ profylaxie FVIII podľa štandardných požiadaviek (údaje sa majú interpretovať s opatrnosťou kvôli malej veľkosti vzorky). Kvôli krátkemu polčasu FVIII sa po ukončení liečby nepredpokladá žiadny zostatkový účinok. Iba prvých päť dávok emicizumabu sa muselo podať pod dozorom, aby sa zaistila zbežnosť v oblasti bezpečnosti a techniky vpichu injekcie. Podobne ako pri profylaxii FVIII bolo povolené podávanie v domácom prostredí pre všetky nasledujúce dávky emicizumabu. Všetci pacienti boli liečení odborníkmi na hemofiliu, ktorí potvrdili, že primeraná FVIII-profylaxia bola podávaná pacientom zahrnutým do porovnania medzi pacientmi, podporujúc ekvivalentnú bežnú profylaktickú starostlivosť naprieč miestami a pacientmi.		

HAVEN 1

Výsledky účinnosti profylaxie Hemlibrou v porovnaní s nepodávaním profylaxie z hľadiska výskytu liečených epizód krvácania, všetkých epizód krvácania, liečených epizód spontánneho krvácania, liečených epizód krvácania do kĺbov a liečených epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6 Štúdia HAVEN 1: Ročný výskyt epizód krvácania v skupine s profylaxiou Hemlibrou v porovnaní so skupinou bez profylaxie u pacientov vo veku ≥ 12 rokov a s inhibítorom FVIII

Cieľový ukazovateľ	Skupina B: žiadna profylaxia	Skupina A: Hemlibra 1,5 mg/kg raz za týždeň
	N = 18	N = 35
Liečené epizódy krvácania		
ABR (95% IS)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% zníženie (RR), p-hodnota	87% (0,13), < 0,0001	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	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)
Všetky epizódy krvácania		
ABR (95% IS)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% zníženie (RR), p-hodnota	80% (0,20), < 0,0001	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Liečené epizódy spontánneho krvácania		
ABR (95% IS)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% zníženie (RR), p-hodnota	92% (0,08), < 0,0001	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Liečené epizódy krvácania do kĺbov		
ABR (95% IS)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% zníženie (RR), p-hodnota	89% (0,11), 0,0050	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Liečené epizódy krvácania do cieľového kĺbu		
ABR (95% IS)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% zníženie (RR), p-hodnota	95% (0,05), 0,0002	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Pomer výskytu (rate ratio) a interval spoľahlivosti (IS) vychádzajú z modelu negatívne binomickej regresie (NBR) a p-hodnota zo stratifikovaného Waldovho testu, pri porovnávaní výskytu epizód krvácania medzi špecifikovanými skupinami. Skupina B: zahŕňa iba obdobie bez podávania profylaxie. Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH. Liečené epizódy krvácania = epizódy krvácania liečené „bypassovými“ prípravkami. Všetky epizódy krvácania = epizódy krvácania liečené a neliečené „bypassovými“ prípravkami. V prípade pacientov, ktorých dávka bola titrovaná smerom nahor, sú zahrnuté iba údaje, ktoré sa získali pred titráciou. Pacienti vystavení emicizumabu začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov. ABR = ročný výskyt epizód krvácania; IS = interval spoľahlivosti; RR = pomer výskytu; IQR = interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil.		

V štúdiu HAVEN 1 sa v intraindividuálnej analýze zistilo, že profylaxia Hemlibrou viedla k štatisticky významnému ($p = 0,0003$) a klinicky významnému zníženiu (79%) výskytu epizód krvácania z hľadiska liečených epizód krvácania v porovnaní s údajmi o predchádzajúcej profylaxii „bypassovými“ prípravkami zozbieranými v NIS pred zaradením do štúdie (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7 Štúdia HAVEN 1: Intraindividuálne porovnanie ročného výskytu epizód krvácania (liečené epizódy krvácania) pri profylaxii Hemlibrou v porovnaní s predchádzajúcou profylaxiou „bypassovými“ prípravkami (pacienti z NIS)

Cieľový ukazovateľ	Skupina C _{NIS} : predchádzajúca profylaxia „bypassovými“ prípravkami	Skupina C: Hemlibra 1,5 mg/kg raz za týždeň
	N = 24	N = 24
Liečené epizódy krvácania		
ABR (95% IS)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	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)
% zníženie (RR), p-hodnota	79% (0,21), 0,0003	
Pomer výskytu (rate ratio) a interval spoľahlivosti (IS) vychádzajú z modelu negatívne binomickej regresie (NBR) a p-hodnota zo stratifikovaného Waldovho testu, pri porovnávaní ABR medzi špecifikovanými skupinami. Intraindividuálne porovnávacie údaje z NIS. Zahrnutí sú iba pacienti, ktorí sa zúčastnili na NIS a na štúdii HAVEN 1. V prípade pacientov, ktorých dávka bola titrovaná smerom nahor, sú zahrnuté iba údaje, ktoré sa získali pred titráciou. Liečené epizódy krvácania = epizódy krvácania liečené „bypassovými“ prípravkami. Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH. ABR = ročný výskyt epizód krvácania; IS = interval spoľahlivosti; RR = pomer výskytu; IQR = interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil. Hoci sa pri profylaxii emicizumabom pozorovala vyššia adhézia ako pri predchádzajúcej profylaxii bypassovými prípravkami (BPA), nebol identifikovaný žiadny rozdiel v ABR u pacientov so zhodnými dávkami ≥ 80% alebo < 80% profylaxie BPA podľa štandardných požiadaviek (údaje sa majú interpretovať s opatrnosťou kvôli malej veľkosti vzorky). Kvôli krátkemu polčasu bypassových prípravkov sa po ukončení liečby nepredpokladá žiadny zostatkový účinok. Iba prvých päť dávok emicizumabu sa muselo podať pod dozorom, aby sa zaistila zbežlosť v oblasti bezpečnosti a techniky vpichu injekcie. Podobne ako pri profylaxii BPA bolo povolené podávanie v domácom prostredí pre všetky nasledujúce dávky emicizumabu.		

HAVEN 4

Výsledky primárnej analýzy účinnosti profylaxie Hemlibrou podávanou raz za štyri týždne z hľadiska výskytu liečených epizód krvácania, všetkých epizód krvácania, liečených epizód spontánneho krvácania, liečených epizód krvácania do kĺbov a liečených epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu sú uvedené v tabuľke 8. Účinnosť sa vyhodnotila u 41 pacientov vo veku ≥ 12 rokov, pričom medián obdobia pozorovania bol 25,6 týždňa (rozmedzie: 24,1 - 29,4).

Tabuľka 8 Štúdia HAVEN 4: Ročný výskyt epizód krvácania pri profylaxii Hemlibrou u pacientov vo veku ≥ 12 rokov a s inhibítorom FVIII alebo bez neho

	Hemlibra 6 mg/kg Q4W		
Cieľové ukazovatele	^a ABR (95% IS)	^b Medián ABR (IQR)	% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)
N	41	41	41
Liečené epizódy krvácania	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Všetky epizódy krvácania	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Liečené epizódy spontánneho krvácania	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Liečené epizódy krvácania do kĺbov	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Liečené epizódy krvácania do cieľového kĺbu	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Vypočítané pomocou modelu negatívne binomickej regresie (NBR). ^b Vypočítaný ABR. Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH. Liečené epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené FVIII alebo rFVIIa. Všetky epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené a neliečené FVIII alebo rFVIIa. Pacienti vystavení emicizumabu začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov. ABR = ročný výskyt epizód krvácania; IS = interval spoľahlivosti; RR = pomer výskytu; IQR = interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil; Q4W = profylaxia dávkou podávanou raz za štyri týždne.			

HAVEN 6 (predbežná analýza)

Účinnosť sa vyhodnotila u 51 pacientov so stredne ťažkou hemofiliou A vo veku od 2 do 56 rokov, pričom medián obdobia pozorovania bol 30,4 týždňa (rozsah: 17,4 - 61,7). Výsledky predbežnej analýzy účinnosti profylaxie Hemlibrou u pacientov so stredne ťažkou hemofiliou A (pozri časť 4.1) z hľadiska výskytu liečených epizód krvácania, všetkých epizód krvácania, liečených epizód spontánneho krvácania, liečených epizód krvácania do kĺbov a liečených epizód krvácania do cieľového (t. j. iba jedného) kĺbu sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9 HAVEN 6: Ročný výskyt epizód krvácania pri profylaxii Hemlibrou u pacientov so stredne ťažkou hemofíliou A bez inhibítora FVIII

	Hemlibra 1,5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W alebo 6 mg/kg Q4W		
Cieľové ukazovatele	^a ABR (95% IS)	^b Medián ABR (IQR)	% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)
N	51	51	51
Liečené epizódy krvácania	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Všetky epizódy krvácania	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Liečené epizódy spontánneho krvácania	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Liečené epizódy krvácania do kĺbov	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Liečené epizódy krvácania do cieľového kĺbu	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Vypočítané pomocou modelu negatívne binomickej regresie (NBR) ^b Vypočítaný ABR Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH. Liečené epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené FVIII. Všetky epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené a neliečené FVIII. Pacienti vystavení emicizumabu začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov. ABR = ročný výskyt epizód krvácania; IS = interval spoľahlivosti; IQR = interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil; QW = profylaxia dávkou podávanou raz za týždeň; Q2W = profylaxia dávkou podávanou raz za dva týždne; Q4W = profylaxia dávkou podávanou raz za štyri týždne. ^c 1,5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5).			

Hodnotenie výsledkov týkajúcich sa zdravia

Klinické štúdie HAVEN hodnotili kvalitu života súvisiacu so zdravím (health-related quality of life, HRQoL) a zdravotný stav pomocou nástrojov na hodnotenie klinických výsledkov. V štúdiách HAVEN 1 a HAVEN 2 sa použil špecifický dotazník kvality života pri hemofílii (*Haemophilia-specific Quality of Life*, Haem-A-QoL) určený pre dospelých (≥ 18 -ročných) a jeho verzia určená pre dospievajúcich (Haemo-QoL-SF, pre 8-ročných až < 18 -ročných), v uvedenom poradí, pričom cieľovými ukazovateľmi definovanými protokolom boli skóre fyzického zdravia (t. j. bolestivé opuchy, prítomnosť bolesti kĺbov, bolesť pri pohybe, ťažkosti s dlhšou chôdzou a potreba dlhšieho času na prípravu) a celkové skóre (súhrn všetkých skóre). V štúdiu HAVEN 2 sa okrem toho použil upravený špecifický dotazník kvality života pri hemofílii určený pre pacientov s inhibítorom (dotazník Adapted InhibQoL), ktorý zahŕňa aspekty záťaže opatrovateľa, s cieľom získať opatrovateľmi hlásenú HRQoL u pediatrických pacientov vo veku < 12 rokov. Štúdia HAVEN 6 hodnotila HRQoL u dospelých a pediatrických pacientov, ako aj u opatrovateľov pediatrických pacientov pomocou dotazníka CATCH (*Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia*, t. j. komplexný nástroj na hodnotenie výziev pri hemofílii). Preskúmané boli domény vnímania rizika a vplyvu hemofílie na každodenné aktivity, sociálne aktivity, reakčné aktivity a na prácu/školu, ako aj miera zaoberania sa („preoccupation“) hemofíliou a záťaž spôsobená liečbou. Zmena zdravotného stavu sa hodnotila na základe preskúmania skóre indexu užitočnosti (index utility score, IUS) a hodnôt vizuálnej analógovej škály (visual analog scale, VAS), ktoré sú súčasťou dotazníka *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire* (EQ-5D-5L, t. j. dotazník hodnotiaci zdravotný stav pacienta v piatich dimenziách a na piatich úrovniach vnímania závažnosti zdravotných problémov, ktorý vypracovala skupina EuroQoL).

Výsledky týkajúce sa zdravia zo štúdie HAVEN 1

V tejto štúdii východiskové celkové skóre (priemer = 41,14 a 44,58 v uvedenom poradí) a skóre škály hodnotiacej fyzické zdravie (priemer = 52,41 a 57,19 v uvedenom poradí) boli medzi skupinou s profylaxiou Hemlibrou a skupinou bez profylaxie podobné. Tabuľka 10 poskytuje zhrnutie porovnania celkového skóre Haem-A-QoL a skóre škály hodnotiacej fyzické zdravie po 24 týždňoch liečby, po úprave vzhľadom na východiskové hodnoty, medzi skupinou s profylaxiou Hemlibrou (skupina A) a skupinou bez profylaxie (skupina B). Pri hodnotení v 25. týždni sa pri profylaxii Hemlibrou podávanou raz za týždeň v porovnaní s nepodávaním profylaxie preukázalo štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie vopred špecifikovaných cieľových ukazovateľov, ktorými bolo Haem-A-QoL skóre škály hodnotiacej fyzické zdravie.

Tabuľka 10 Štúdia HAVEN 1: Zmena v Haem-A-QoL fyzické zdravie a celkové skóre pri profylaxii Hemlibrou v porovnaní so žiadnou profylaxiou u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s inhibítorom FVIII

Skóre Haem-A-QoL v 25. týždni	Skupina B: žiadna profylaxia (N = 14)	Skupina A: Hemlibra 1,5 mg/kg raz za týždeň (N = 25)
Skóre fyzického zdravia (rozmedzie 0 až 100)		
Upravený priemer	54,17	32,61
Rozdiel v upravených priemeroch (95% IS)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-hodnota	0,0029	
Celkové skóre (rozmedzie 0 až 100)		
Upravený priemer	43,21	29,2
Rozdiel v upravených priemeroch (95% IS)	14,01 (5,56; 22,45)	
Skupina B: zahŕňa iba obdobie bez podávania profylaxie. V prípade pacientov, ktorých dávka bola titrovaná smerom nahor, sú zahrnuté iba údaje, ktoré sa získali pred titráciou. Pacienti vystavení emicizumabu začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov. Skóre Haem-A-QoL sa pohybuje v rozmedzí od 0 do 100; nižšie skóre vyjadruje lepšiu HRQoL. Klinicky významný rozdiel: celkové skóre: 7 bodov; fyzické zdravie: 10 bodov. Analýzy sú založené na údajoch od jednotlivcov, ktorí poskytli odpovede v hodnoteniach na začiatku aj v 25. týždni.		

Výsledky týkajúce sa zdravotného stavu zo štúdie HAVEN 1

Tabuľka 11 poskytuje zhrnutie porovnania skóre IUS a hodnôt VAS dotazníka EQ-5D-5L po 24 týždňoch liečby, po úprave vzhľadom na východiskové hodnoty, medzi skupinou s profylaxiou Hemlibrou (skupina A) a skupinou bez profylaxie (skupina B).

Tabuľka 11 Štúdia HAVEN 1: Skóre EQ-5D-5L u pacientov vo veku ≥ 12 rokov v 25. týždni

Skóre EQ-5D-5L v 25. týždni	Skupina B: žiadna profylaxia (N = 16)	Skupina A: Hemlibra 1,5 mg/kg raz za týždeň (N = 29)
Vizuálna analógová škála		
Upravený priemer	74,36	84,08
Rozdiel v upravených priemeroch (95% IS)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Skóre indexu užitočnosti (Index Utility Score)		
Upravený priemer	0,65	0,81
Rozdiel v upravených priemeroch (95% IS)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Skupina B: zahŕňa iba obdobie bez podávania profylaxie. V prípade pacientov, ktorých dávka bola titrovaná smerom nahor, sú zahrnuté iba údaje, ktoré sa získali pred titráciou. Pacienti vystavení emicizumabu začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov. Vyššie skóre vyjadruje lepšiu kvalitu života. Klinicky významný rozdiel: VAS: 7 bodov; skóre indexu užitočnosti: 0,07 bodu. Analýzy sú založené na údajoch od jednotlivcov, ktorí poskytli odpovede v hodnoteniach na začiatku aj v 25. týždni.		

Výsledky týkajúce sa zdravia zo štúdie HAVEN 6

V štúdiu HAVEN 6 sa HRQoL u pacientov všetkých vekových kategórií so stredne ťažkou hemofíliou A hodnotila v 25. týždni na základe dotazníka CATCH. Dotazník CATCH (verzia 1.0) je validný nástroj, ktorý hodnotí vplyv hemofílie a jej liečby. Existujú rôzne verzie dotazníka pre dospelých pacientov, pediatrických pacientov a opatrovateľov pediatrických pacientov. Kvalita života súvisiaca so zdravím zostala počas profylaxie Hemlibrou vo všeobecnosti stabilná a v doméne dotazníka CATCH zameranej na záťaž spôsobenú liečbou sa pozorovalo zlepšenie naprieč celými skupinami respondentov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti (vo veku < 12 rokov alebo 12 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou < 40 kg) s hemofíliou A a inhibítorom FVIII (štúdia BH29992 - HAVEN 2)

Profylaxia Hemlibrou podávanou raz za týždeň sa hodnotila v multicentrickej, otvorenej klinickej štúdiu s jednou skupinou u pediatrických pacientov (vo veku < 12 rokov alebo 12 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou < 40 kg) s hemofíliou A a inhibítorom FVIII. Pacienti dostávali profylaxiu Hemlibrou v dávke 3 mg/kg podávanej raz za týždeň počas prvých 4 týždňov, po ktorých nasledovala dávka 1,5 mg/kg podávaná raz za týždeň.

Štúdia hodnotila farmakokinetiku (FK), bezpečnosť a účinnosť vrátane účinnosti profylaxie Hemlibrou podávanou raz za týždeň v porovnaní s predchádzajúcou epizodickou a profylaktickou liečbou „bypassovými“ prípravkami u pacientov, ktorí sa pred zaradením do štúdie zúčastnili na NIS (intraindividuálne porovnanie).

Výsledky účinnosti

HAVEN 2 (predbežná analýza)

V čase predbežnej analýzy bola účinnosť vyhodnotená u 59 pacientov, ktorí boli vo veku < 12 rokov a dostávali profylaxiu Hemlibrou podávanou raz za týždeň počas aspoň 12 týždňov, vrátane štyroch pacientov vo veku < 2 roky, 17 pacientov vo veku 2 až < 6 rokov, 38 pacientov vo veku 6 až < 12 rokov. Vypočítaný bol ročný výskyt epizód krvácania a percento pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (pozri tabuľku 12). U týchto pacientov bol medián obdobia pozorovania 29,6 týždňa (rozmedzie: 18,4 až 63,0 týždňov).

Tabuľka 12 Štúdia HAVEN 2: Prehľad účinnosti (predbežná analýza)

Cieľový ukazovateľ	^a ABR (95% IS) ^b N = 59	Medián ABR (IQR) ^b N = 59	% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS) ^b N = 59
Liečené epizódy krvácania	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Všetky epizódy krvácania	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Liečené epizódy spontánneho krvácania	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Liečené epizódy krvácania do kĺbov	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Liečené epizódy krvácania do cieľového kĺbu	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
ABR = ročný výskyt epizód krvácania; IS = interval spoľahlivosti; IQR = interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil. ^a Vypočítané pomocou modelu negatívne binomickej regresie (NBR). ^b Údaje o účinnosti od liečených pacientov vo veku < 12 rokov, ktorí boli v štúdiu HAVEN 2 liečení aspoň 12 týždňov (N = 59), pretože štúdia sa zamerala hlavne na preskúmanie efektu liečby na základe veku. ^c Vypočítaný ABR Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH. Liečené epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené „bypassovými“ prípravkami. Všetky epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené a neliečené „bypassovými“ prípravkami. Pacienti vystavení emicizumabu začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov.			

V intraindividuálnej analýze sa zistilo, že profylaxia Hemlibrou podávanou raz za týždeň viedla ku klinicky významnému zníženiu (98%) výskytu liečených epizód krvácania u 18 pediatrických pacientov, ktorí dostávali profylaxiu Hemlibrou aspoň 12 týždňov, v porovnaní s údajmi o výskyte epizód krvácania zozbieranými v NIS pred zaradením do štúdie (tabuľka 13).

Tabuľka 13 Štúdia HAVEN 2: Intraindividuálne porovnanie ročného výskytu epizód krvácania (liečené epizódy krvácania) pri profylaxii Hemlibrou v porovnaní s predchádzajúcou profylaxiou „bypassovým“ prípravkom

Cieľový ukazovateľ	Predchádzajúca liečba „bypassovým“ prípravkom* (N = 18)	Profylaxia Hemlibrou (N = 18)
Liečené epizódy krvácania		
ABR (95% IS)	19,8 (15,3; 25 7)	0,4 (0,15; 0,88)
% zníženie (RR)	98% (0,02)	
% pacientov s nulovým počtom epizód krvácania (95% IS)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Medián ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
* Predchádzajúca profylaktická liečba u 15 z 18 pacientov; predchádzajúca epizodická („on demand“) liečba u 3 osôb. Pomer výskytu (rate ratio) a interval spoľahlivosti (IS) vychádzajú z modelu negatívne binomickej regresie (NBR) a p-hodnota zo stratifikovaného Waldovho testu, pri porovnávaní ABR medzi špecifikovanými skupinami. Intraindividuálne porovnávacie údaje z NIS. Zahrnutí sú iba pacienti, ktorí sa zúčastnili na NIS a na štúdiu HAVEN 2. Definície epizód krvácania sú prevzaté na základe kritérií ISTH. Liečené epizódy krvácania: epizódy krvácania liečené „bypassovými“ prípravkami. Pacienti vystavení emicizumabu začali liečbu nasycovacou dávkou 3 mg/kg/týždeň podávanou počas 4 týždňov. ABR = ročný výskyt epizód krvácania; IS = interval spoľahlivosti; RR = pomer výskytu; IQR = interkvartilové rozpätie, 25. percentil až 75. percentil. Hoci sa pri profylaxii emicizumabom pozorovala vyššia adhézia ako pri predchádzajúcej profylaxii bypassovými prípravkami (BPA), nebol identifikovaný žiadny rozdiel v ABR u pacientov so zhodnými dávkami $\geq 80\%$ alebo $< 80\%$ profylaxie BPA podľa štandardných požiadaviek (údaje sa majú interpretovať s opatrnosťou kvôli malej veľkosti vzorky). Kvôli krátkemu počasu bypassových prípravkov sa po ukončení liečby nepredpokladá žiadny zostatkový účinok. Iba prvých päť dávok emicizumabu sa muselo podať pod dozorom, aby sa zaistila zbežnosť v oblasti bezpečnosti a techniky vpichu injekcie. Podobne ako pri profylaxii BPA bolo povolené podávanie v domácom prostredí pre všetky nasledujúce dávky emicizumabu.		

Hodnotenie výsledkov týkajúcich sa zdravia u pediatrických pacientov

Výsledky týkajúce sa zdravia zo štúdie HAVEN 2

V štúdiu HAVEN 2 sa v 25. týždni hodnotila HRQoL u pacientov vo veku ≥ 8 rokov až < 12 rokov na základe dotazníka Haemo-QoL-SF určeného pre deti (pozri tabuľku 14). Dotazník Haemo-QoL-SF je validný a spoľahlivý nástroj na hodnotenie HRQoL. HRQoL u pacientov vo veku < 12 rokov sa hodnotila v 25. týždni aj na základe upraveného špecifického dotazníka kvality života pri hemofílii určeného pre pacientov s inhibítorom (dotazník Adapted InhibQoL), ktorý zahŕňa aspekty záťaže opatrovateľa, vyplneného opatrovateľmi (pozri tabuľku 14). Dotazník Adapted InhibQoL je validný a spoľahlivý nástroj na hodnotenie HRQoL.

Tabuľka 14 Štúdia HAVEN 2: Zmena skóre fyzického zdravia v 25. týždni v porovnaní s východiskovým skóre u pacientov (vo veku < 12 rokov) po profylaktickej liečbe Hemlibrou, hlásená pacientmi a opatrovateľmi

	Haemo-QoL-SF
Skóre fyzického zdravia (rozmedzie 0 až 100)^a	
Priemerné východiskové skóre (95% IS) (n = 18)	29,5 (16,4 - 42,7)
Priemerná zmena v porovnaní s východiskovým skóre (95% IS) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
	Dotazník Adapted InhibQoL zahŕňajúci aspekty záťaž opatrovateľa
Skóre fyzického zdravia (rozmedzie 0 až 100)^a	
Priemerné východiskové skóre (95% IS) (n = 54)	37,2 (31,5 - 42,8)
Priemerná zmena v porovnaní s východiskovým skóre (95% IS) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)
^a Nižšie skóre (negatívna zmena skóre) vyjadrujú lepšie fungovanie. Analýzy sú založené na údajoch od jednotlivcov, ktorí poskytli odpovede v hodnoteniach na začiatku aj v 25. týždni.	

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s použitím „bypassového“ prípravku alebo FVIII počas operácií a procedúr. O použití „bypassového“ prípravku alebo FVIII počas operácií a procedúr rozhodol skúšajúci lekár.

V prípade, že sa u pacientov dostávajúcej profylaxiu emicizumabom vyskytne akútne krvácanie, majú byť liečení dostupnými terapiami. Odporúčania na používanie „bypassových“ prípravkov, pozri časť 4.4.

Imunogenicita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, u pacientov liečených emicizumabom existuje možnosť vzniku imunitnej reakcie. V súhrne hodnotených klinických štúdií bolo celkovo 739 pacientov testovaných na prítomnosť protilátok proti emicizumabu. U 36 pacientov (4,9 %) sa zistila pozitívna protilátka proti emicizumabu. U 19 pacientov (2,6 %) boli protilátky proti emicizumabu neutralizačné v podmienkach *in vitro*. U 15 z týchto 19 pacientov nemali neutralizačné protilátky proti emicizumabu klinicky významný vplyv na farmakokinetiku alebo účinnosť Hemlibry, kým u štyroch pacientov (0,5 %) bola pozorovaná znížená plazmatická koncentrácia emicizumabu. U jedného pacienta (0,1 %) s neutralizačnými protilátkami proti emicizumabu a zníženou plazmatickou koncentráciou emicizumabu došlo k strate účinnosti po piatich týždňoch liečby a liečba Hemlibrou bola u neho ukončená. Celkovo bol bezpečnostný profil Hemlibry podobný medzi pacientmi s protilátkami proti emicizumabu (vrátane neutralizačných protilátok) a pacientmi bez nich (pozri časti 4.4 a 4.8).

Populácia starších pacientov

Použitie Hemlibry u pacientov vo veku 65 rokov a starších s hemofíliou A podporujú štúdie HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 a HAVEN 6. Na základe obmedzených údajov nie sú dôkazy svedčiacie o rozdieli v účinnosti alebo bezpečnosti u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika emicizumabu sa stanovila pomocou nonkompartmentovej analýzy u zdravých osôb a pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z databázy zahŕňajúcej 389 pacientov s hemofíliou A.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní pacientom s hemofíliou A bol počas absorpcie 1,6 dňa.

U pacientov s hemofíliou A sa po opakovanom subkutánnom podávaní 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov dosiahla priemerná ($\pm$ SD) minimálna (trough, t. j. nameraná na konci dávkovacieho intervalu tesne pred podaním ďalšej dávky) plazmatická koncentrácia emicizumabu $52,6 \pm 13,6$ $\mu\text{g/ml}$ v 5. týždni.

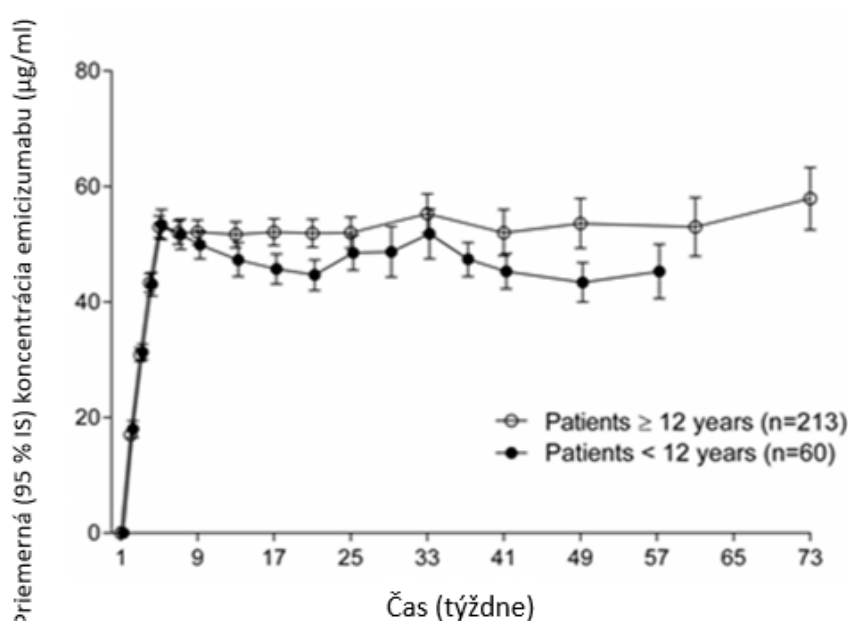
Predpokladané priemerné hodnoty ($\pm$ SD) C_{trough} a C_{max} a pomery $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ v rovnovážnom stave pri odporúčaných udržiavacích dávkach 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15 Priemerné ($\pm$ SD) koncentrácie emicizumabu v rovnovážnom stave

	Udržiavacia dávka		
Parametre	1,5 mg/kg QW	3 mg/kg Q2W	6 mg/kg Q4W
$C_{\text{max, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
Pomer $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{\text{avg, ss}}$ = priemerná koncentrácia v rovnovážnom stave; $C_{\text{max, ss}}$ = maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave; $C_{\text{trough, ss}}$ = minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave; QW = raz za týždeň; Q2W = raz za dva týždne; Q4W = raz za štyri týždne. Farmakokinetické parametre odvodené z populačného FK modelu.			

Po podávaní dávky raz za týždeň (3 mg/kg/týždeň počas 4 týždňov, po ktorých nasledovalo podávanie 1,5 mg/kg/týždeň), boli u dospelých/dospievajúcich (vo veku ≥ 12 rokov) a u detí (vo veku < 12 rokov) pozorované podobné FK profily (pozri graf 1).

Graf 1: Priemerná ($\pm$ 95 % IS) plazmatická koncentrácia emicizumabu oproti časovým profilom u pacientov vo veku $\geq$ 12 rokov (štúdie HAVEN 1 a HAVEN 3) v porovnaní s pacientmi vo veku $<$ 12 rokov (štúdia HAVEN 2)



U zdravých osôb bola absolútna biologická dostupnosť po subkutánnom podaní 1 mg/kg medzi 80,4% a 93,1% v závislosti od miesta podania injekcie. Podobné farmakokinetické profily sa pozorovali po subkutánnom podaní do brucha, hornej časti ramena a do stehna. Emicizumab sa môže podávať striedavo do týchto anatomických miest (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Po jednorazovej intravenózne dávke 0,25 mg/kg emicizumabu podanej zdravým osobám bol distribučný objem v rovnovážnom stave 106 ml/kg (t. j. 7,4 l u 70 kg dospelého).

Po opakovanom subkutánnom podávaní dávok emicizumabu pacientom s hemofíliou A bol zdanlivý distribučný objem (V/F), odhadnutý v populačnej FK analýze, 10,4 l.

Biotransformácia

Metabolizmus emicizumabu sa neskúmal. IgG protilátky sú primárne katabolizované proteolýzou v lyzozómoch a potom sú vylučované z organizmu alebo sú v organizme znovu použité.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní 0,25 mg/kg zdravým osobám bol celkový klírens emicizumabu 3,26 ml/kg/deň (t. j. 0,228 l/deň u 70 kg dospelého) a priemerný koncový polčas bol 26,7 dňa.

Po jednorazovej subkutánnej injekcii podanej zdravým osobám bol eliminačný polčas približne 4 až 5 týždňov.

Po opakovanom podávaní subkutánných injekcií pacientom s hemofíliou A bol zdanlivý klírens 0,272 l/deň a zdanlivý eliminačný polčas bol 26,8 dňa.

Dávková linearita

U pacientov s hemofíliou A po prvej dávke Hemlibry vykazoval emicizumab dávkovo úmernú farmakokinetiku v rozmedzí dávky od 0,3 do 6 mg/kg. Expozícia ($C_{avg, ss}$) vo viacerých dávkach je porovnateľná medzi dávkou 1,5 mg/kg každý týždeň, 3 mg/kg každé 2 týždne a 6 mg/kg každé 4 týždne.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Vplyv veku na farmakokinetiku emicizumabu sa hodnotil v populačnej farmakokinetickej analýze, ktorá zahŕňala 5 dojčiat (vo veku ≥ 1 mesiac až < 2 roky), 55 detí (mladších ako 12 rokov) a 50 dospelujúcich (vo veku od 12 do < 18 rokov) s hemofíliou A.

Vek neovplyvnil farmakokinetiku emicizumabu u pediatrických pacientov.

Staršie osoby

Vplyv veku na farmakokinetiku emicizumabu sa hodnotil v populačnej farmakokinetickej analýze, ktorá zahŕňala trinásť osôb vo veku 65 rokov a starších (žiadna osoba nebola staršia ako 77 rokov). Relatívna biologická dostupnosť sa znižovala so starším vekom, ale nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike emicizumabu medzi osobami < 65 rokov a osobami ≥ 65 rokov.

Rasa

Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s hemofíliou A ukázali, že rasa neovplyvňuje farmakokinetiku emicizumabu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky v súvislosti s týmto demografickým faktorom.

Pohlavie

Údaje u pacientov ženského pohlavia sú príliš obmedzené na vyvodenie záveru.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na zistenie vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku emicizumabu.

Väčšina pacientov s hemofíliou A, ktorí boli zahrnutí do populačnej farmakokinetickej analýzy, mala normálnu funkciu obličiek ($N = 332$; klírens kreatinínu [CL_{cr}] ≥ 90 ml/min) alebo miernu poruchu funkcie obličiek ($N = 27$; CL_{cr} 60 - 89 ml/min). Mierna porucha funkcie obličiek neovplyvnila farmakokinetiku emicizumabu. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Hemlibry u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (iba 2 pacienti s CL_{cr} 30 - 59 ml/min) a žiadne údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Vplyv stredne ťažkej a závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku emicizumabu nemožno vyvodiť.

Emicizumab je monoklonálna protilátka, ktorá podlieha katabolizmu a nie renálnej exkrécii, a preto sa nepredpokladá, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná zmena dávky.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na zistenie vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku emicizumabu. Väčšina pacientov s hemofiliou A, ktorí boli zahrnutí do populačnej farmakokinetickej analýzy, mala normálnu funkciu pečene (hodnoty bilirubínu a AST $\leq$ horná hranica referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN), N = 300) alebo miernu poruchu funkcie pečene (hodnota bilirubínu $\leq$ ULN a hodnota AST $>$ ULN alebo hodnota bilirubínu od 1- do 1,5-násobku ULN a akákoľvek hodnota AST, N = 51). Iba 6 pacientov malo stredne závažnú poruchu funkcie pečene (hodnota bilirubínu $>$ 1,5-násobok ULN a $\leq$ 3-násobok ULN a akákoľvek hodnota AST). Mierna porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku emicizumabu (pozri časť 4.2). Bezpečnosť a účinnosť emicizumabu neboli špecificky skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. V klinických štúdiách boli zahrnutí pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Hemlibry u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Emicizumab je monoklonálna protilátka, ktorá podlieha katabolizmu a nie hepatálnemu metabolizmu, a preto sa nepredpokladá, že u pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná zmena dávky.

Iné osobitné skupiny pacientov

Modelovanie ukazuje, že menej časté dávkovanie u pacientov s hypoalbuminémiou a nízkou telesnou hmotnosťou v dôsledku veku, vedie k nižším expozíciám emicizumabu; simulácie naznačujú, že títo pacienti budú stále profitovať z klinicky významnej kontroly krvácania. V klinických štúdiách neboli zaradení žiadni pacienti s takýmito charakteristikami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní, ktoré zahŕňali cieľové ukazovatele farmakologickej bezpečnosti a cieľové ukazovatele reprodukčnej toxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Fertilita

Emicizumab nespôsobil žiadne zmeny v reprodukčných orgánoch samcov a samíc opíc rodu *Cynomolgus*, keď sa podával až do najvyššej testovanej dávky 30 mg/kg/týždeň (zodpovedajúca 11-násobku expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní najvyššej dávky 3 mg/kg/týždeň, na základe AUC).

Teratogenita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa potenciálnych nežiaducich účinkov emicizumabu na embryo-fetálny vývin.

Reakcie v mieste podania injekcie

U zvierat sa po subkutánnej injekcii zaznamenali reverzibilné krvácanie, perivaskulárna infiltrácia mononukleárnymi bunkami, degenerácia/nekróza podkožia a opuch endotelu v podkoží.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-arginín
L-histidín
Kyselina L-asparágová
Poloxamér 188
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Hemlibrou a polypropylénovými alebo polykarbonátovými injekčnými striekačkami a ihlami z nehrdzavejúcej ocele.

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok

2 roky.

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok

2 roky.

Po vybratí z chladničky sa neotvorené injekčné liekovky môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) najviac 7 dní.

Po uchovávaní pri izbovej teplote sa neotvorené injekčné liekovky môžu vrátiť späť do chladničky. Ak sa uchovávajú mimo chladničky a potom sa do nej vrátia, celková súhrnná doba uchovávania mimo chladničky nesmie byť dlhšia ako 7 dní. Injekčné liekovky sa nikdy nesmú vystavovať teplotám nad 30 °C. Injekčné liekovky, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote viac ako 7 dní alebo ktoré boli vystavené teplotám nad 30 °C, sa musia zlikvidovať.

Prepichnutá injekčná liekovka a naplnená injekčná striekačka

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek prenesený z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pre svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok

Injekčná liekovka s objemom 3 ml vyrobená z číreho skla typu I, s butylkaučukovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou so šedým plastovým odlamovacím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 12 mg emicizumabu v 0,4 ml injekčného roztoku. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Injekčná liekovka s objemom 3 ml vyrobená z číreho skla typu I, s butylkaučukovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou s belasým plastovým odlamovacím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg emicizumabu v 1 ml injekčného roztoku. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok

Injekčná liekovka s objemom 3 ml vyrobená z číreho skla typu I, s butylkaučukovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou s fialovým plastovým odlamovacím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg emicizumabu v 0,4 ml injekčného roztoku. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Injekčná liekovka s objemom 3 ml vyrobená z číreho skla typu I, s butylkaučukovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou s tyrkysovým plastovým odlamovacím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 105 mg emicizumabu v 0,7 ml injekčného roztoku. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Injekčná liekovka s objemom 3 ml vyrobená z číreho skla typu I, s butylkaučukovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou s hnedým plastovým odlamovacím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 150 mg emicizumabu v 1 ml injekčného roztoku. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Injekčná liekovka s objemom 3 ml vyrobená z číreho skla typu I, s butylkaučukovou zátkou potiahnutou fluoro-živcovou vrstvou a so zalisovanou hliníkovou obrubou so žltým plastovým odlamovacím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg emicizumabu v 2 ml injekčného roztoku. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok Hemlibry je sterilný roztok bez obsahu konzervačných látok, ktorý je pripravený na podanie subkutánnou injekciou a ktorý nie je potrebné riediť.

Hemlibra sa má pred podaním zrakom skontrolovať na prítomnosť tuhých častíc alebo zmenu farby. Hemlibra je bezfarebný až svetložltý roztok. Roztok sa má zlikvidovať, ak sú v ňom viditeľné cudzorodé častice alebo ak má zmenenú farbu.

Injekčnou liekovkou netraste.

Injekčné liekovky s injekčným roztokom Hemlibry sú určené iba na jednorazové použitie.

Injekčná striekačka, prenosová ihla s filtrom alebo adaptér na injekčnú liekovku s filtrom a injekčná ihla sú potrebné na odobratie roztoku Hemlibry z injekčnej liekovky a na jeho podanie subkutánnou injekciou.

Odporúčané charakteristiky uvedených pomôcok, pozri, prosím, nižšie:

Injekčná striekačka s objemom 1 ml sa má použiť na podanie injekčného roztoku Hemlibry s objemom do 1 ml, zatiaľ čo injekčná striekačka s objemom 2 až 3 ml sa má použiť na podanie injekčného roztoku s objemom väčším ako 1 ml a neprevyšujúcim 2 ml.

Pokyny na zaobchádzanie pri kombinovaní obsahu injekčných liekoviek v injekčnej striekačke, pozri „Návod na použitie“ Hemlibry. Na dosiahnutie predpísanej dávky v jednej injekčnej striekačke sa nesmie kombinovať obsah injekčných liekoviek s rôznymi koncentráciami Hemlibry (30 mg/ml a 150 mg/ml).

Injekčná striekačka s objemom 1 ml

Kritériá: Priehľadná polypropylénová alebo polykarbonátová injekčná striekačka s hrotom so závitom typu Luer-lock, so stupnicou delenou po 0,01 ml.

Injekčná striekačka s objemom 2 až 3 ml

Kritériá: Priehľadná polypropylénová alebo polykarbonátová injekčná striekačka s hrotom so závitom typu Luer-lock, so stupnicou delenou po 0,1 ml.

Prenosová ihla s filtrom

Kritéria pre prenosovú ihlu s filtrom: Ihla z nehrdzavejúcej ocele s kónusom so závitom typu Luer-lock, veľkosť 18 G, dĺžka 35 mm (1½"), obsahujúca 5 mikrometrový filter a najlepšie s tupo zrezaným hrotom.

Adaptér na injekčnú liekovku s filtrom

Kritéria pre adaptér na injekčnú liekovku s filtrom: Polypropylénový so závitom typu Luer-lock, integrovaný 5 mikrometrový filter, vhodný pre hrdlo injekčnej liekovky s priemerom 15 mm.

Injekčná ihla

Kritériá: Ihla z nehrdzavejúcej ocele s kónusom so závitom typu Luer-lock, veľkosť 26 G (akceptovateľné rozmedzie 25 - 27 G), dĺžka najlepšie 9 mm (3/8") alebo maximálne 13 mm (½"), najlepšie s bezpečnostným mechanizmom ihly.

Ďalšie informácie týkajúce sa podania, pozri, prosím, časť 4.2 a písomnú informáciu pre používateľa (časť 7 Návod na použitie).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok

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

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

Hemlibra 150 mg/ml injekčný 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. februára 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením Hemlibry na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí

dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je zvýšiť informovanosť a edukáciu zdravotníckych pracovníkov a pacientov týkajúcu sa identifikovaných rizík vzniku tromboembolických príhod a trombotickej mikroangiopatie (TMA), ktoré súvisia so súbežným používaním emicizumabu a koncentrátu aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC), a významného potenciálneho rizika život ohrožujúceho krvácania v dôsledku nesprávnej interpretácie štandardných koagulačných testov (nespolahlivých u pacientov liečených emicizumabom) a poskytnúť informácie o tom, ako tieto riziká zvládnuť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom bude Hemlibra dostupná na trhu, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom, pacientom/opatrovateľom, o ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať alebo používať Hemlibru, a tiež laboratórnym pracovníkom, sprístupnený/poskytnutý nasledujúci edukačný balík:

- Edukačný materiál pre lekárov
- Edukačný materiál pre pacientov/opatrovateľov
- Edukačný materiál pre laboratórnych pracovníkov
- Karta pacienta

Edukačný materiál pre lekárov má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Brožúru pre zdravotníckych pracovníkov

- **Brožúra pre zdravotníckych pracovníkov** musí obsahovať nasledujúce kľúčové časti:

- Stručné predstavenie emicizumabu (chemická skupina, spôsob účinku, farmakodynamika a indikácia)
- Relevantné informácie (napr. závažnosť, intenzita, frekvencia výskytu, čas nástupu, reverzibilita, ak je to aplikovateľné) o nasledovných bezpečnostných rizikách súvisiacich s použitím Hemlibry:
 - tromboembolické príhody súvisiace so súbežným používaním emicizumabu a aPCC,
 - TMA súvisiaca so súbežným používaním emicizumabu a aPCC,
 - život ohrožujúce krvácanie v dôsledku nesprávnej interpretácie štandardných koagulačných testov (nespolahlivých u pacientov liečených emicizumabom).
- Odporúčania týkajúce sa súbežného používania „bypassových“ prípravkov a emicizumabu, ktoré zahŕňajú nasledujúce informácie:
 - Profylaktická liečba „bypassovými“ prípravkami sa má ukončiť deň pred začiatkom liečby Hemlibrou;
 - Lekári majú so všetkými pacientmi a/alebo opatrovateľmi prediskutovať presnú dávku a schému podávania „bypassových“ prípravkov, ak sú potrebné počas profylaktickej liečby emicizumabom;
 - Emicizumab zvyšuje u pacienta koagulačný potenciál a môže byť potrebné upraviť dávku a trvanie liečby „bypassovými“ prípravkami v závislosti od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta;
 - Pri všetkých koagulačných prípravkoch (aPCC, rFVIIa, FVIII atď.) sa má zvážiť overenie krvácania pred ich opakovaným podaním;
 - Je potrebné vyhnúť sa použitiu aPCC, ak sú k dispozícii iné možnosti/alternatívy liečby, a dodržiavať odporúčania na dávkovanie aPCC v prípade, keď je aPCC jedinou možnosťou.
 - Ošetrojúci lekári musia starostlivo zvážiť riziko vzniku TMA a tromboembolizmu oproti riziku krvácania, keď uvažujú o liečbe aPCC.
- Informácia o interferencii emicizumabu s určitými laboratórnymi koagulačnými testami, ktorá ovplyvní ich spoľahlivosť počas profylaxie emicizumabom, a upozornenie, že tieto testy sa nemajú používať na sledovanie účinku emicizumabu, na určenie dávky substitučnej liečby, ani na meranie titra inhibítora faktora VIII.

- Informácia o testoch a metódach, ktoré nie sú ovplyvnené emicizumabom a ktoré sa môžu používať na hodnotenie koagulačných parametrov počas liečby, pričom je potrebné vziať do úvahy špecifické aspekty týkajúce sa chromogénnych testov na stanovenie aktivity FVIII;
- Zoznam laboratórnych testov, ktoré nie sú ovplyvnené emicizumabom;
- Pripomenutie, že všetkým pacientom, ktorí dostávajú liečbu emicizumabom, má byť poskytnutá karta pacienta a že majú byť upozornení, aby ju mali vždy pri sebe a ukázali ju všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí ich môžu liečiť, a laboratórnym pracovníkom, ktorí im budú vykonávať koagulačné testy;
- Pripomenutie potreby hlásenia akýchkoľvek nežiaducich udalostí súvisiacich s použitím emicizumabu.

Edukčný materiál pre pacientov/opatrovateľov má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Brožúru pre pacientov/opatrovateľov
- **Brožúra pre pacientov/opatrovateľov** musí obsahovať nasledujúce kľúčové údaje:
 - Čo je emicizumab, ako bol emicizumab testovaný a ako používať emicizumab;
 - Upozornenie týkajúce sa rizík súvisiacich so súbežným používaním „bypassových“ prípravkov a Hemlibry a že je potrebné porozprávať sa s ošetrovateľom, ak dostávajú aPCC v období, keď im je predpisovaná alebo podávaná Hemlibra;
 - Opis prejavov a príznakov nasledujúcich bezpečnostných rizík a upozornenie, že je dôležité ihneď ukončiť používanie Hemlibry a aPCC a informovať ošetrojúceho lekára, ak sa vyskytnú nasledujúce príznaky:
 - Zničenie červených krviniek (TMA)
 - Krvné zrazeniny (tromboembólia)
 - Informácia, že im má byť poskytnutá karta pacienta a upozornenie, že ju majú mať vždy pri sebe a majú ju ukázať všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí ich môžu liečiť;
 - Informácia o interferencii emicizumabu s určitými laboratórnymi koagulačnými testami, ktorá ovplyvní ich spoľahlivosť, a o tom, že je dôležité ukázať kartu pacienta všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí ich môžu liečiť, a laboratórnym pracovníkom, ktorí im budú vykonávať koagulačné testy;
 - Pripomenutie potreby hlásenia akýchkoľvek nežiaducich udalostí ošetrovateľovi.

Edukčný materiál pre laboratórnych pracovníkov má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Brožúru pre laboratórnych pracovníkov
- **Brožúra pre laboratórnych pracovníkov** musí obsahovať nasledujúce kľúčové údaje:
 - Chemická skupina, spôsob účinku, farmakodynamika a indikácia emicizumabu
 - Informácia o interferencii emicizumabu s určitými laboratórnymi koagulačnými testami, ktorá ovplyvní ich spoľahlivosť a že presne neodrkadľujú základný hemostatický stav pacienta počas profylaxie emicizumabom. Upozornenie, že tieto testy sa nemajú používať na sledovanie účinku emicizumabu, na určenie dávky substitučnej liečby, ani na meranie titra inhibítora faktora VIII;
 - Informácia o testoch a metódach, ktoré nie sú ovplyvnené emicizumabom a ktoré sa môžu používať na hodnotenie koagulačných parametrov počas liečby, pričom je potrebné vziať do úvahy špecifické aspekty týkajúce sa chromogénnych testov na stanovenie aktivity FVIII;
 - Zoznam laboratórnych testov, ktoré nie sú ovplyvnené emicizumabom;
 - Odporúčanie, aby vedúci laboratórny pracovník kontaktoval ošetrojúceho lekára pacienta, aby s ním prediskutoval akékoľvek abnormálne výsledky testu.

Karta pacienta musí obsahovať nasledujúce kľúčové údaje:

- Pokyn pre pacientov, aby kartu mali vždy pri sebe, a to aj v prípade potreby naliehavého lekárskeho ošetrovania, a aby kartu ukázali pri návštevách lekárov, ambulancií, opatrovateľov, laboratórnych pracovníkov alebo lekárníkov, aby informovali o liečbe emicizumabom a súvisiacich rizikách;

- Informácia o závažných, život ohrozujúcich tromboembolických príhodách alebo prípadoch TMA, ktoré sa pozorovali pri súbežnom používaní emicizumabu a aPCC u pacientov, ktorí dostávali profylaxiu emicizumabom;
- Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania „bypassových“ prípravkov a emicizumabu a odporúčania na dávkovanie u pacientov, u ktorých je potrebná liečba „bypassovými“ prípravkami v perioperačnom období;
- Upozornenie týkajúce sa interferencie emicizumabu s určitými laboratórnymi koagulačnými testami, ktorá ovplyvní ich spoľahlivosť, a informácia o tom, že vyšetrenia aktivity jednotlivých koagulačných faktorov, pri ktorých sa využívajú chromogénne alebo imunologické metódy, nie sú ovplyvnené emicizumabom a môžu sa používať na hodnotenie koagulačných parametrov počas liečby, pričom je potrebné vziať do úvahy špecifické aspekty týkajúce sa chromogénnych testov na stanovenie aktivity FVIII;
- Kontaktné údaje lekára, ktorý pacientovi predpisuje emicizumab.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok
emicizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 0,4 ml injekčného roztoku obsahuje 12 mg emicizumabu v koncentrácii 30 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: L-arginín, L-histidín, kyselina L-asparágová, poloxamér 188, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
12 mg/0,4 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Injekčnou liekovkou netraste

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1271/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

hemlibra 12 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok
emicizumab
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Injekčnou liekovkou netraste

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

12 mg/0,4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok
emicizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 1 ml injekčného roztoku obsahuje 30 mg emicizumabu v koncentrácii 30 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-arginín, L-histidín, kyselina L-asparágová, poloxamér 188, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
30 mg/1 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Injekčnou liekovkou netraste

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1271/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

hemlibra 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok
emicizumab
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Injekčnou liekovkou netraste

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

30 mg/1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok
emicizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 0,4 ml injekčného roztoku obsahuje 60 mg emicizumabu v koncentrácii 150 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-arginín, L-histidín, kyselina L-asparágová, poloxamér 188, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
60 mg/0,4 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Injekčnou liekovkou netraste

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1271/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

hemlibra 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok
emicizumab
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Injekčnou liekovkou netraste

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

60 mg/0,4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok
emicizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 0,7 ml injekčného roztoku obsahuje 105 mg emicizumabu v koncentrácii 150 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-arginín, L-histidín, kyselina L-asparágová, poloxamér 188, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
105 mg/0,7 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Injekčnou liekovkou netraste

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1271/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

hemlibra 105 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok
emicizumab
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Injekčnou liekovkou netraste

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

105 mg/0,7 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok
emicizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 1 ml injekčného roztoku obsahuje 150 mg emicizumabu v koncentrácii 150 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-arginín, L-histidín, kyselina L-asparágová, poloxamér 188, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
150 mg/1 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Injekčnou liekovkou netraste

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1271/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

hemlibra 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok
emicizumab
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Injekčnou liekovkou netraste

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

150 mg/1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok
emicizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s 2 ml injekčného roztoku obsahuje 300 mg emicizumabu v koncentrácii 150 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-arginín, L-histidín, kyselina L-asparágová, poloxamér 188, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
300 mg/2 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Injekčnou liekovkou netraste

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1271/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

hemlibra 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok
emicizumab
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Injekčnou liekovkou netraste

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

300 mg/2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Hemlibra 30 mg/ml injekčný roztok emicizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Váš lekár vám okrem tejto písomnej informácie poskytne kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte vziať na vedomie. Túto kartu pacienta majte vždy pri sebe.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Hemlibra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hemlibru
3. Ako používať Hemlibru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hemlibru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hemlibra a na čo sa používa

Čo je Hemlibra

Hemlibra obsahuje liečivo „emicizumab“. Patrí do skupiny liekov nazývaných „monoklonálne protilátky“. Monoklonálne protilátky sú typom bielkoviny, ktorá rozpozná špecifický cieľ v tele a naviaže sa naň.

Na čo sa Hemlibra používa

Hemlibra je liek, ktorý sa používa na liečbu pacientov každého veku s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII):

- u ktorých sa vytvoril inhibítor faktora VIII
- u ktorých sa nevytvoril inhibítor faktora VIII a ktorí majú:
 - ťažké ochorenie (hladina faktora VIII v krvi je menej ako 1%)
 - stredne ťažké ochorenie (hladina faktora FVIII v krvi je od 1% do 5%) so závažne krvávacím fenotypom.

Hemofília A je dedičné ochorenie, ktoré je spôsobené nedostatkom faktora VIII, čo je dôležitá látka potrebná na zrážanie krvi a zastavenie akéhokoľvek krvácania.

Tento liek sa používa proti krvácaniu alebo na zníženie počtu epizód krvácania u ľudí s týmto ochorením.

U niektorých pacientov s hemofíliou A sa môže vytvoriť inhibítor faktora VIII (protilátka proti faktoru VIII), ktorý bráni pôsobeniu náhradného faktora VIII.

Ako Hemlibra pôsobí

Hemlibra obnovuje funkciu chýbajúceho aktivovaného faktora VIII, ktorý je potrebný na účinné zrážanie krvi. Hemlibra má štruktúru odlišnú od štruktúry faktora VIII, a preto inhibítor faktora VIII nemá vplyv na jej pôsobenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hemlibru

Nepoužívajte Hemlibru

- ak ste alergický na emicizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať Hemlibru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete používať Hemlibru, je veľmi dôležité, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o používaní „bypassových“ prípravkov (lieky, ktoré pomáhajú krvi zrážať sa, ale ktoré pôsobia iným spôsobom ako faktor VIII). **Dôvodom je, že počas liečby Hemlibrou môže byť potrebné zmeniť liečbu „bypassovými“ prípravkami.** Medzi príklady „bypassových“ prípravkov patria koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC) a rekombinantný FVIIa (rFVIIa). Môžu sa vyskytnúť závažné a potenciálne život ohrozujúce vedľajšie účinky, keď sa aPCC používa u pacientov, ktorí dostávajú aj Hemlibru.

Potenciálne závažné vedľajšie účinky súvisiace s používaním aPCC počas liečby Hemlibrou

- **Zničené červených krviniek (trombotická mikroangiopatia)**
 - Je to závažný a potenciálne život ohrozujúci stav.
 - Keď ľudia majú tento stav, výstelka krvných ciev môže byť poškodená a môžu sa tvoriť krvné zrazeniny v malých krvných cievach. V niektorých prípadoch to môže spôsobiť poškodenie obličiek a iných orgánov.
 - Buďte opatrný, ak máte vysoké riziko vzniku tohto stavu (ak ste tento stav mali v minulosti alebo ak ním trpel váš pokrvný príbuzný) alebo ak užívate lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko vzniku tohto stavu, napríklad cyklosporín, chinidín alebo takrolimus.
 - Je dôležité poznať príznaky trombotickej mikroangiopatie pre prípad, že by u vás tento stav vznikol (zoznam príznakov si pozrite v časti 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak vy alebo váš opatrovatel' spozorujete akékoľvek príznaky trombotickej mikroangiopatie, **prestaňte používať Hemlibru a aPCC a ihneď sa obráťte na lekára.**

- **Krvné zrazeniny (tromboembólia)**
 - V zriedkavých prípadoch sa môže vytvoriť krvná zrazenina vo vnútri krvných ciev a upchať ich, čo môže byť život ohrozujúce.
 - Je dôležité poznať príznaky takýchto vnútorných krvných zrazenín pre prípad, že by sa vytvorili (zoznam príznakov si pozrite v časti 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak vy alebo váš opatrovatel' spozorujete akékoľvek príznaky krvných zrazenín v krvných cievach, **prestaňte používať Hemlibru a aPCC a ihneď sa obráťte na lekára.**

Ďalšie dôležité informácie o Hemlibre

- **Tvorba protilátok (imunogenicita)**
 - Môžete si všimnúť, že vaša predpísaná dávka tohto lieku neudržiava krvácanie pod kontrolou. Môže to byť spôsobené tvorbou protilátok proti tomuto lieku.

Ihneď informujte svojho lekára, ak si vy alebo váš opatrovateľ všimnete zvýšený výskyt krvácania.

Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť liečbu, ak tento liek u vás prestal účinkovať.

Deti mladšie ako 1 rok

U detí mladších ako jeden rok sa krvný systém stále vyvíja. Ak má vaše dieťa menej ako jeden rok, váš lekár mu môže predpísať Hemlibru až po starostlivom zvážení očakávaných prínosov a rizík použitia tohto lieku.

Iné lieky a Hemlibra

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Používanie „bypassového“ prípravku počas liečby Hemlibrou
 - **Predtým ako začnete používať Hemlibru, porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, kedy máte používať „bypassový“ prípravok a o dávke a schéme podávania, ktoré máte používať, a dôsledne sa riadte jeho pokynmi.** Hemlibra zvyšuje schopnosť krvi zrážať sa. Preto môže byť potrebná dávka „bypassového“ prípravku nižšia ako dávka, ktorú ste používali pred začiatkom liečby Hemlibrou.
 - Používajte aPCC, **iba ak** nie je možné použiť inú liečbu. Ak je aPCC potrebný, porozprávajte sa so svojím lekárom v prípade, keď si myslíte, že potrebujete aPCC v celkovej dávke vyššej ako 50 jednotiek/kg. Viac informácií o používaní aPCC počas liečby Hemlibrou si pozrite v časti 2: „Potenciálne závažné vedľajšie účinky súvisiace s používaním aPCC počas liečby Hemlibrou“.
 - Napriek tomu, že sú k dispozícii obmedzené skúsenosti so súbežným podávaním antifibrinolytík a aPCC alebo rVIIa u osôb liečených Hemlibrou, mali by ste vedieť, že existuje možnosť vzniku trombotických príhod, keď sa intravenózne (vnútrožilovo) podávané antifibrinolytiká používajú v kombinácii s aPCC alebo rVIIa.

Laboratórne testy

Povedzte svojmu lekárovi, že používate Hemlibru predtým, ako vám urobia krvné testy, ktoré zisťujú, ako dobre sa vám zráža krv. Je to dôležité kvôli tomu, že Hemlibra v krvi môže ovplyvniť niektoré laboratórne testy a zapríčiniť nesprávne výsledky.

Tehotenstvo a dojčenie

- Musíte používať účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu) počas liečby Hemlibrou a 6 mesiacov po podaní poslednej injekcie Hemlibry.
- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár zváži prínos liečby Hemlibrou pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Hemlibru

Hemlibra sa dodáva v injekčných liekovkách určených na jednorazové použitie ako roztok pripravený na použitie, ktorý nie je potrebné riediť.

Vášu liečbu Hemlibrou začne lekár, ktorý sa špecializuje na liečbu pacientov s hemofíliou.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Ved'te si záznam

Zakaždým, keď použijete Hemlibru, zapíšte si názov a číslo šarže lieku.

Aké množstvo Hemlibry sa používa

Dávka Hemlibry závisí od vašej telesnej hmotnosti a váš lekár vypočíta množstvo (v mg) a zodpovedajúci objem roztoku Hemlibry (v ml), ktorý sa má podávať injekčne:

- Schéma podávania nasycovacej dávky: 1. až 4. týždeň: Dávka je 3 miligramy na každý 1 kilogram telesnej hmotnosti, podávaná injekčne raz za týždeň.
- Schéma podávania udržiavacej dávky: 5. týždeň a nasledujúce obdobie: Dávka je buď 1,5 miligramu na každý 1 kilogram telesnej hmotnosti, podávaná injekčne raz za týždeň, 3 miligramy na každý 1 kilogram telesnej hmotnosti, podávané injekčne raz za 2 týždne alebo 6 miligramov na každý 1 kilogram telesnej hmotnosti, podávané injekčne raz za 4 týždne.

Rozhodnutie, či použiť udržiavaciu dávku buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne, sa má urobiť po konzultácii s vaším lekárom a prípadne opatrovateľom.

Pri príprave celkového objemu, ktorý sa má podávať injekčne, sa **nesmú** kombinovať rôzne koncentrácie Hemlibry (30 mg/ml a 150 mg/ml) v jednej injekčnej striekačke.

Množstvo roztoku Hemlibry podaného v jednej injekcii nesmie byť väčšie ako 2 ml.

Ako sa Hemlibra podáva

Ak si Hemlibru injekčne podávate vy sám alebo ak vám ju injekčne podáva váš opatrovateľ, vy alebo váš opatrovateľ si musíte pozorne prečítať a dodržiavať pokyny uvedené v časti 7 „Návod na použitie“.

- Hemlibra sa podáva injekciou pod kožu (subkutánne).
- Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako podať injekciu Hemlibry.
- Po tom, ako dostanete inštrukciú o podávaní injekcie tohto lieku, by ste mali byť schopný podávať si ho v domácom prostredí vy sám alebo s pomocou vášho opatrovateľa.
- Aby ste ihlu správne zaviedli pod kožu, voľnou rukou stlačte kožu a vytvorte kožnú riasu na očistenom mieste podania injekcie. Vytvorenie kožnej riasy je dôležité, aby sa zaistilo, že si liek vpichnete pod kožu (do tukového tkaniva), ale nie hlbšie (do svaly). Vpichovanie lieku do svaly by mohlo byť nepríjemné.
- Injekciu pripravte a podajte v čistom a neinfekčnom prostredí pomocou aseptickej metódy. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ohľadom tohto poskytne viac informácií.

Kam sa má podať injekcia Hemlibry

- Váš lekár vám ukáže, ktoré miesta tela sú vhodné na podanie injekcie Hemlibry.
- Odporúčané miesta podania injekcie sú: predná časť pásu (spodná časť brucha), vonkajšia strana hornej časti ramien alebo predná časť stehien. Na podanie injekcie použite len odporúčané miesta.
- Pri každej injekcii použite iné miesto tela ako to, ktoré ste použili naposledy.
- Nepodávajte si injekcie do miest, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá alebo stvrdnutá ani do miest, kde sú materské znamienka či jazvy.
- Keď sa používa Hemlibra, akýkoľvek iný liek podávaný injekciou pod kožu sa má podávať do iného miesta.

Používanie injekčných striekačiek a ihl

- Injekčná striekačka, prenosová ihla s 5 mikrometrovým filtrom alebo adaptér na injekčnú liekovku s 5 mikrometrovým filtrom a injekčná ihla sa používajú na odobratie roztoku Hemlibry z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky a na jeho injekčné podanie pod kožu.
- Injekčné striekačky, prenosové ihly s filtrom alebo adaptér na injekčnú liekovku s filtrom a injekčné ihly nie sú poskytnuté v tomto balení. Viac informácií si pozrite v časti 6 „Čo je potrebné na podanie Hemlibry a nie je obsiahnuté v tomto balení“.
- Uistite sa, že použijete novú injekčnú ihlu na každú injekciu a po jednorazovom použití ju zlikvidujte.
- Injekčná striekačka s objemom 1 ml sa má použiť na podanie injekčného roztoku Hemlibry s objemom do 1 ml.
- Injekčná striekačka s objemom 2 až 3 ml sa má použiť na podanie injekčného roztoku Hemlibry s objemom väčším ako 1 ml a neprevyšujúcim 2 ml.

Použitie u detí a dospelých

Hemlibra sa môže používať u dospelých a detí každého veku.

- Dieťa si môže samo podávať injekcie tohto lieku, pokiaľ s tým súhlasí lekár a rodič alebo opatrovateľ dieťaťa. Neodporúča sa, aby si deti mladšie ako 7 rokov podávali injekcie samy.

Ak použijete viac Hemlibry, ako máte

Ak použijete viac Hemlibry, ako ste mali, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Je to dôležité kvôli tomu, že vám môže hroziť riziko vzniku vedľajších účinkov, napríklad krvných zrazenín. Vždy používajte Hemlibru presne tak, ako vám povedal váš lekár, a ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak zabudnete použiť Hemlibru

- Ak zabudnete na svoju plánovanú injekciu, podajte si zabudnutú dávku čo najskôr, ako je to možné, ale najneskôr jeden deň pred podaním ďalšej plánovanej dávky. Potom pokračujte v injekčnom podávaní tohto lieku tak, ako to bolo plánované. Nepodávajte si dve dávky v rovnaký deň, aby ste nahradili zabudnutú dávku.
- Ak si nie ste istý, čo máte urobiť, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak prestanete používať Hemlibru

Neprestávajú používať Hemlibru bez toho, že by ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom. Ak prestanete používať Hemlibru, nemusíte byť ďalej chránení pred krvácaním.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky súvisiace s používaním aPCC počas liečby Hemlibrou

Prestaňte používať Hemlibru a aPCC a ihneď sa obráťte na lekára, ak vy alebo váš opatrovateľ spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **Rozpad červených krviniek (trombotická mikroangiopatia):**
 - zmätenosť, slabosť, opuch rúk a nôh, zožltnutie kože a očí, neurčitá bolesť brucha alebo chrbta, pocit na vracanie (nauzea), vracanie alebo menej časté močenie - tieto príznaky môžu poukazovať na trombotickú mikroangiopatiu.
- **Krvné zrazeniny (tromboembólia):**
 - opuch, pocit tepla, bolesť alebo začervenanie - tieto príznaky môžu poukazovať na krvnú zrazeninu v žile tesne pod povrchom kože.
 - bolesť hlavy, necitlivosť tváre, bolesť alebo opuch oka alebo problémy so zrakom - tieto príznaky môžu poukazovať na krvnú zrazeninu v žile za okom.
 - sčernanie kože - tento príznak môže poukazovať na závažné poškodenie kožného tkaniva.

Ďalšie vedľajšie účinky pri používaní Hemlibry

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- reakcia v mieste podania injekcie (začervenanie, svrbenie, bolesť)
- bolesť hlavy
- bolesť kĺbov

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- horúčka
- bolesť svalov
- hnačka
- svrbivá vyrážka alebo žihľavka (urtikária)
- vyrážka na koži

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- rozpad červených krviniek (trombotická mikroangiopatia)
- krvná zrazenina v žile za okom (trombóza kavernózneho sínusu)
- závažné poškodenie kožného tkaniva (nekróza kože)
- krvná zrazenina v žile tesne pod povrchom kože (povrchová tromboflebitída)
- opuch tváre, jazyka a/alebo hrdla a/alebo ťažkosti pri prehĺtaní alebo žihľavka spolu s ťažkosťami s dýchaním, ktoré naznačujú angioedém
- nedostatočná účinnosť alebo zníženie odpovede na liečbu

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hemlibru

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na označení injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Po vybratí z chladničky sa neotvorené injekčné liekovky môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) najviac 7 dní. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa neotvorené injekčné liekovky môžu vrátiť späť do chladničky. Celková doba uchovávania lieku pri izbovej teplote nesmie byť dlhšia ako 7 dní.

Zlikvidujte injekčné liekovky, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote viac ako 7 dní alebo ktoré boli vystavené teplotám nad 30 °C.

Hemlibru použite ihneď po tom, ako bola prenesená z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky. Roztok v injekčnej striekačke nedávajte do chladničky.

Pred použitím lieku skontrolujte roztok na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Roztok má byť bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte liek, ak spozorujete, že je zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice.

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte vhodným spôsobom. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hemlibra obsahuje

- Liečivo je emicizumab. Každá injekčná liekovka s Hemlibrou obsahuje 12 mg (0,4 ml v koncentrácii 30 mg/ml) alebo 30 mg (1 ml v koncentrácii 30 mg/ml) emicizumabu.
- Ďalšie zložky sú L-arginín, L-histidín, kyselina L-asparágová, poloxamér 188 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Hemlibra a obsah balenia

Hemlibra je injekčný roztok. Je to bezfarebná až svetložltá tekutina.

Každé balenie Hemlibry obsahuje 1 sklenenú injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Čo je potrebné na podanie Hemlibry a nie je obsiahnuté v tomto balení

Injekčná striekačka, prenosová ihla s filtrom alebo adaptér na injekčnú liekovku s filtrom a injekčná ihla sú potrebné na odobratie roztoku Hemlibry z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky a na jeho injekčné podanie pod kožu (pozri časť 7, „Návod na použitie“).

Injekčné striekačky

- **Injekčná striekačka s objemom 1 ml:** Priehľadná polypropylénová alebo polykarbonátová injekčná striekačka s hrotom so závitom typu Luer-lock, so stupnicou delenou po 0,01 ml **alebo**
- **Injekčná striekačka s objemom 2 až 3 ml:** Priehľadná polypropylénová alebo polykarbonátová injekčná striekačka s hrotom so závitom typu Luer-lock, so stupnicou delenou po 0,1 ml.

Poznámka: Pri použití adaptéra na injekčnú liekovku s filtrom sa majú používať injekčné striekačky s piestom s malým mŕtvym priestorom.

Prenosové zariadenia a ihly

- **Prenosová ihla s filtrom:** Ihla z nehrdzavejúcej ocele s kónusom so závitom typu Luer-lock, veľkosť 18 G, dĺžka 35 mm (1½"), obsahujúca 5 mikrometrový filter a najlepšie s tupo zrezaným hrotom **alebo**
- **Adaptér injekčnej liekovky s filtrom:** Polypropylénový so závitom typu Luer-lock, integrovaný 5 mikrometrový filter, vhodný pre hrdlo injekčnej liekovky s vonkajším priemerom 15 mm **a**
- **Injekčná ihla:** Ihla z nehrdzavejúcej ocele s kónusom so závitom typu Luer-lock, veľkosť 26 G (akceptovateľné rozmedzie 25 - 27 G), dĺžka najlepšie 9 mm (3/8") alebo maximálne 13 mm (½"), najlepšie s bezpečnostným mechanizmom ihly.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod na použitie

Prenosová ihla s filtrom (na prenos lieku z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky)



Návod na použitie

Hemlibra

Injekcia

Jednodávková injekčná liekovka/jednodávkové injekčné liekovky

Je nutné, aby ste si tento návod na použitie prečítali pred podaním injekcie Hemlibry, aby ste mu rozumeli a dodržiavali ho. Váš lekár vám musí ukázať, ako správne pripraviť injekciu, nastaviť dávku a podať injekciu Hemlibry predtým, ako ju použijete po prvýkrát. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležitá informácia:

Nepoužívajte tento návod ak na odobratie Hemlibry z injekčnej liekovky používate adaptér na injekčnú liekovku. Tento návod slúži len pri použití prenosovej ihly.

- **Nepodávajte** si injekciu vy sám ani s pomocou inej osoby, pokiaľ vám váš lekár neukázal, ako ju podať.
- Uistite sa, že na škatuľke a na označení injekčnej liekovky je uvedený názov Hemlibra.
- Pred otvorením injekčnej liekovky si prečítajte údaje na označení injekčnej liekovky, aby ste sa uistili, že máte správnu silu (t. j. koncentráciu) potrebnú na podanie vašej predpísanej dávky. Možno bude potrebné, aby ste použili viac ako 1 injekčnú liekovku, aby ste si podali správnu dávku.
- Skontrolujte dátum expirácie na škatuľke a na označení injekčnej liekovky. **Nepoužívajte** ju, ak uplynul dátum expirácie.
- **Injekčnú liekovku použite iba raz.** Po injekčnom podaní vašej dávky zlikvidujte všetku nepoužitú Hemlibru, ktorá zostala v injekčnej liekovke. Nešetrte si nepoužitý liek v injekčnej liekovke na neskoršie použitie.
- **Používajte iba injekčné striekačky, prenosové ihly a injekčné ihly, ktoré vám predpíše váš lekár.**
- **Injekčné striekačky, prenosové ihly a injekčné ihly použite iba raz. Zlikvidujte všetky použité viečka, injekčné liekovky, injekčné striekačky a ihly.**
- Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako 2 ml, budete potrebovať viac ako jednu subkutánnu injekciu Hemlibry; požiadajte svojho lekára o pokyny na podanie injekcií.
- Injekciu Hemlibry si musíte podávať iba pod kožu.

Uchovávanie injekčných liekoviek:

- Injekčnú liekovku uchovávať v chladničke (2 – 8 °C). **Neuchovávať** v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu lieku pre svetlom.
- Po vybratí z chladničky sa neotvorená injekčná liekovka môže uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) najviac 7 dní. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa neotvorené injekčné liekovky môžu vrátiť späť do chladničky. Celková doba uchovávania mimo chladu a pri izbovej teplote nesmie byť dlhšia ako 7 dní.

- Zlikvidujte injekčné liekovky, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote viac ako 7 dní alebo ktoré boli vystavené teplotám nad 30 °C.
- Injekčné liekovky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Vyberte injekčnú liekovku z chladničky 15 minút pred použitím a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu (neprevyšujúcu 30 °C) pred prípravou injekcie.
- Injekčnou liekovkou **netraste**.

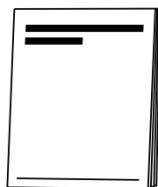
Uchovávanie injekčných ihlů a injekčných striekačiek:

- Prenosovú ihlu, injekčnú ihlu a injekčnú striekačku uchovávajte v suchu.
- Prenosovú ihlu, injekčnú ihlu a injekčnú striekačku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Skontrolovanie lieku a vašich pomôcok:

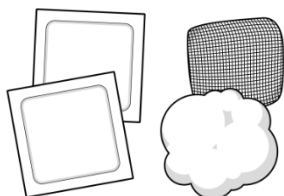
- Zhromaždíte všetky nižšie uvedené pomôcky potrebné na prípravu a podanie vašej injekcie.
- **Skontrolujte** dátum expirácie na škatuľke, na označení injekčnej liekovky a na pomôckach uvedených nižšie. **Nepoužívajte** ich, ak uplynul dátum expirácie.
- **Nepoužívajte** injekčnú liekovku, ak:
 - je liek zakalený, mútny alebo má zmenenú farbu.
 - liek obsahuje častice.
 - chýba viečko pokrývajúce zátku.
- Skontrolujte, či pomôcky nie sú poškodené. **Nepoužívajte** ich, ak javia známky poškodenia alebo ak spadli na zem.
- Položte pomôcky na čistý, dobre osvetlený, rovný pracovný povrch.

Obsiahnuté v škatuľke:

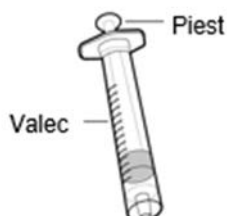


- **Injekčná liekovka obsahujúca liek**
- **Návod na použitie Hemlibry**

Neobsiahnuté v škatuľke:



- **Tampóny napustené alkoholom**
Poznámka: Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku na injekčné podanie vašej predpísanej dávky, musíte použiť nový tampón napustený alkoholom pre každú injekčnú liekovku.
- **Gázový štvorec**
- **Vatový tampón**



- **Injekčná striekačka**
- Na injekčné podanie objemu do 1 ml použite **injekčnú striekačku s objemom 1 ml**.
- Na injekčné podanie objemu medzi 1 ml a 2 ml použite injekčnú striekačku s objemom **2 ml alebo 3 ml**.
- **Poznámka:** Na dávky do 1 ml **nepoužívajte** injekčnú striekačku s objemom 2 ml alebo 3 ml.



- **Prenosová ihla veľkosti 18 G s 5 mikrometrovým filtrom**
Poznámka: Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku na injekčné podanie vašej predpísanej dávky, musíte použiť novú prenosovú ihlu pre každú injekčnú liekovku.
- **Nepoužívajte** prenosovú ihlu na vpichnutie lieku.

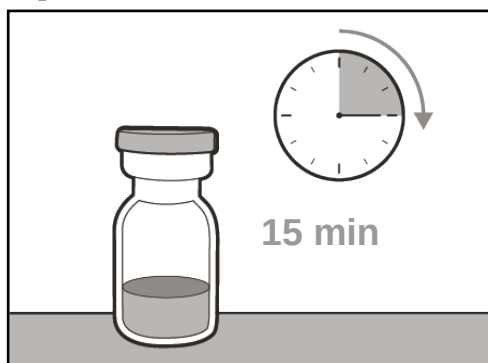


- **Injekčná ihla s bezpečnostným krytom (použitá na injekčné podanie lieku)**
- **Nepoužívajte** injekčnú ihlu na odobratie lieku z injekčnej liekovky.



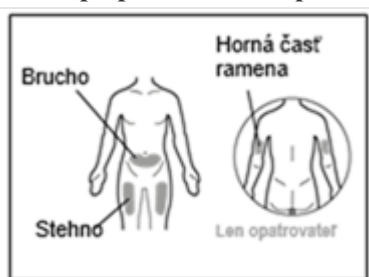
- **Nádoba na likvidáciu ostrých predmetov**

Pripravte sa:



- Pred použitím nechajte injekčnú/-é liekovku/-y približne 15 minút postáť na čistom rovnom povrchu mimo priameho slnečného žiarenia, aby dosiahla/-i izbovú teplotu.
- **Nepokúšajte sa** ohriať injekčnú liekovku nijakým iným spôsobom.
- Dôkladne si **umyte ruky** mydlom a vodou.

Zvoľte si a pripravte miesto podania injekcie:



- Očistite zvolené miesto podania injekcie pomocou tampónu napusteného alkoholom.
- Nechajte kožu uschnúť počas približne 10 sekúnd.
- Pred podaním injekcie sa očisteného miesta **nedotýkajte**, nesaďte ho ovievaním ani fúkaním.

Na podanie injekcie môžete použiť:

- Stehno (prednú a strednú časť).
- Oblasť brucha, okrem päťcentimetrovej oblasti v okolí pupka.
- Vonkajšiu stranu hornej časti ramena (iba v prípade, ak injekciu podáva opatrovateľ).
- Pri každej injekcii musíte použiť odlišné miesto vpichu, ktoré je aspoň 2,5 cm vzdialené od miesta vpichu použitého pri predošlej injekcii.
- **Nepodávajte si** injekciu do miest, ktoré by mohli byť vystavené tlaku opaska alebo pásu odevu.
- **Nepodávajte si** injekciu do materských znamienok, jaziev, modrín ani do miest, kde je koža citlivá, červená, stvrdnutá alebo porušená.

Príprava injekčnej striekačky na podanie injekcie:

- Po naplnení injekčnej striekačky liekom sa musí injekcia podať ihneď.
- Po odstránení vrchnáka z injekčnej ihly sa liek v injekčnej striekačke musí podať pod kožu do 5 minút.
- Nedotýkajte sa odkrytých ihlých ani ich nekladajte na pracovný povrch po tom, ako z nich odstránite vrchnák.
- Nepoužite injekčnú striekačku, ak sa ihla dotkla akéhokoľvek povrchu.

Dôležitá informácia po podaní injekcie:

- **Ak v mieste vpichu uvidíte kvapky krvi, na miesto vpichu môžete na aspoň 10 sekúnd pritlačiť sterilný vatový tampón alebo gázový štvorec, pokým sa krvácanie nezastaví.**
- Ak sa vám vytvorí krvná podliatina (malá oblasť krvácania pod kožou), na postihnuté miesto si tiež môžete jemne pritlačiť vrecko s ľadom. Ak sa krvácanie nezastaví, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
- Po podaní injekcie miesto vpichu nemasírujte.

Likvidácia lieku a pomôcok:

Dôležité: Nádoby na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajte mimo dosahu detí.

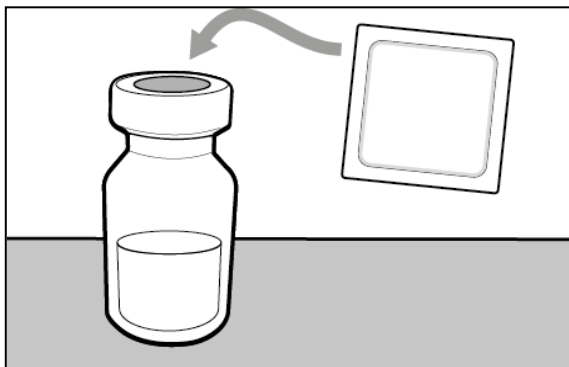
- **Vyhodte všetky použité vrchnáky, injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na ostré predmety alebo do nádoby odolnej proti prepichnutiu.**
- Vložte použité ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití. **Nelikvidujte** samostatné vrchnáky, injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky domovým odpadom.
- Ak nemáte nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu používanú v domácnosti, ktorá:
 - je vyrobená z vysoko odolného plastu.
 - sa dá uzatvoriť tesne priliehajúcim viečkom odolným proti prepichnutiu, ktorý neumožňuje, aby sa ostré predmety dostali von z nádoby.
 - stojí rovno a stabilne počas používania.
 - je odolná proti úniku tekutín.
 - je riadne označená varovaním, že vo vnútri nádoby sa nachádza nebezpečný odpad.
- Keď bude vaša nádobu na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, bude potrebné, aby ste dodržali miestne predpisy na správnu likvidáciu nádoby na ostré predmety.
- Nelikvidujte použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov domovým odpadom, pokiaľ vám to nepovoľujú miestne predpisy. Nerecyklujte použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.

1. PRÍPRAVA

1. krok. Odstráňte viečko z injekčnej liekovky a očistite vrchnú časť zátky

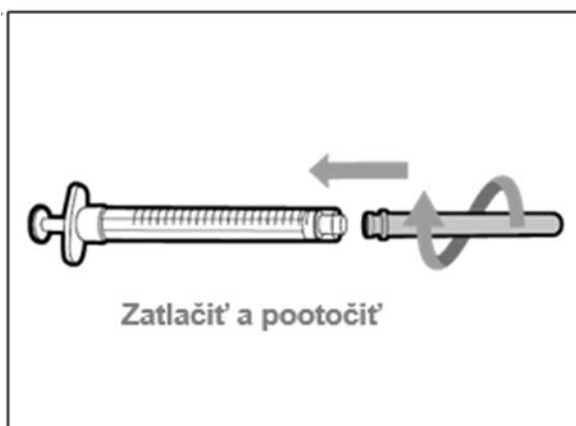


- Snímte viečko z injekčnej/-ých liekovky/-iek.
- Vyhod'zte viečko/-a injekčnej/-ých liekovky/-iek do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

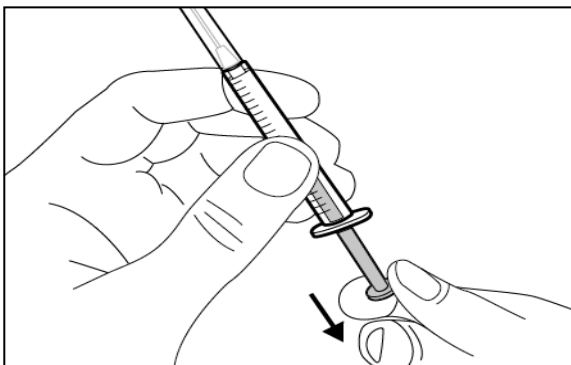


- Očistite vrchnú časť zátky injekčnej/-ých liekovky/-iek tampónom napusteným alkoholom.

2. krok. Pripojte prenosovú ihlu s filtrom k injekčnej striekačke

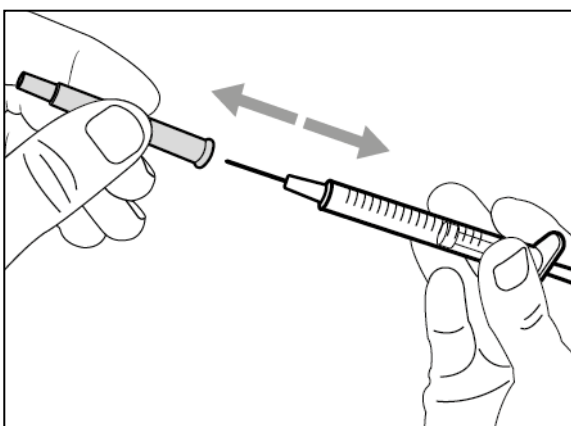


- **Zatlačte prenosovú ihlu s filtrom** na injekčnú striekačku **a pootočte ju v smere hodinových ručičiek**, až kým nebude pripojená na doraz.



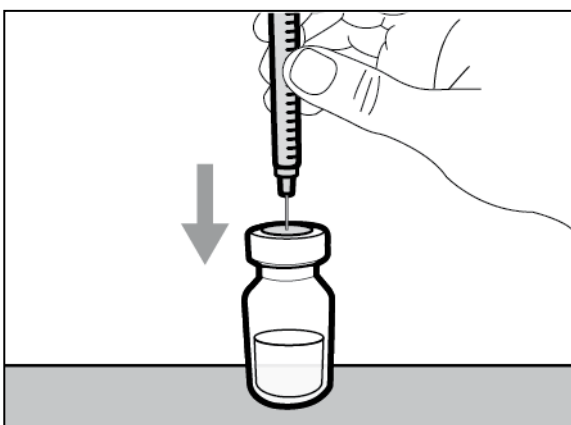
- Pomaly ťahajte piest a nasajte do injekčnej striekačky objem vzduchu rovnajúci sa vašej predpísanej dávke.

3. krok. Odstráňte vrchnák z prenosovej ihly

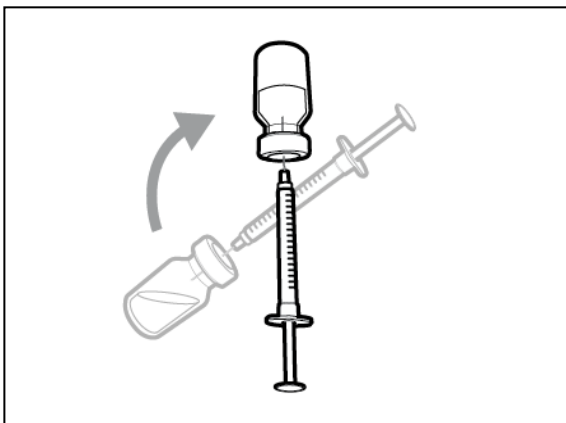


- Držte injekčnú striekačku za valec tak, aby prenosová ihla smerovala nahor.
- Opatrne potiahnite vrchnák prenosovej ihly v priamom smere a preč od vášho tela. **Vrchnák nevyhodíte. Položte vrchnák prenosovej ihly na čistý rovný povrch.** Bude potrebné, aby ste vrchnák dali späť na prenosovú ihlu po prenesení lieku.
- **Nedotknite sa** hrotu ihly ani ihlu nepoložte na pracovný povrch po tom, ako ste z nej odstránili vrchnák.

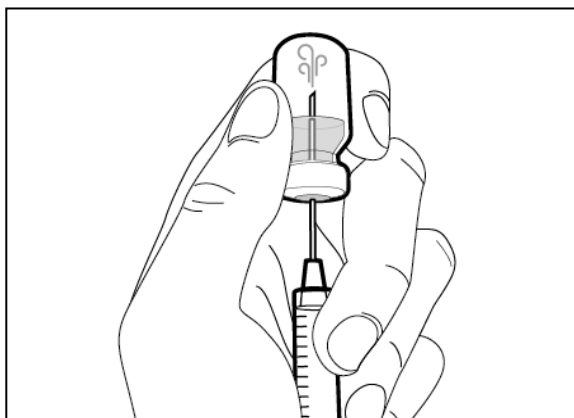
4. krok. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky



- Injekčnú liekovku nechajte postavenú na rovnom pracovnom povrchu a zasuňte prenosovú ihlu pripojenú k injekčnej striekačke priamo **do stredu** zátky injekčnej liekovky.

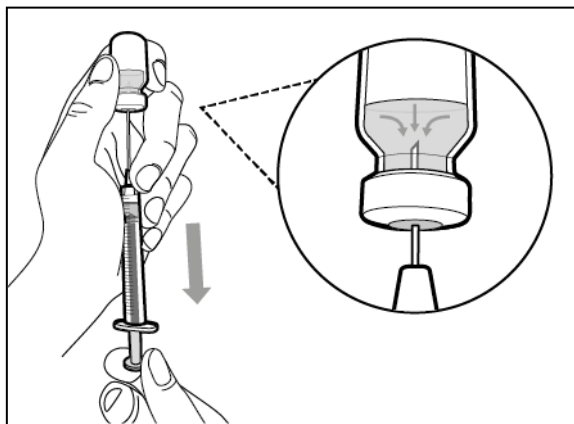


- Nechajte ihlu v injekčnej liekovke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.



- S ihlou smerujúcou nahor zatlačte piest, aby ste vstrekli vzduch z injekčnej striekačky **nad hladinu lieku.**
- Prstom stále tlačte na piest injekčnej striekačky.
- **Nevstrekajte** vzduch do lieku, pretože by sa mohli vytvoriť vzduchové bublinky alebo pena v lieku.

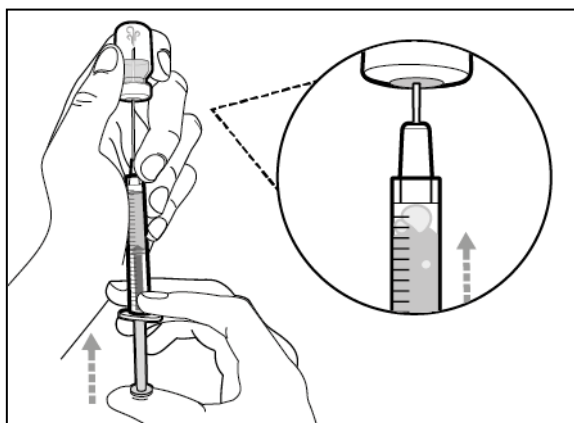
5. krok. Preneste liek do injekčnej striekačky



- Posuňte hrot ihly smerom nadol tak, aby bol **ponorený v lieku.**
- S injekčnou striekačkou smerujúcou nahor pomaly potiahnite piest, aby ste **naplnili injekčnú striekačku** väčším množstvom **lieku**, ako je potrebné na vašu predpísanú dávku.
- **Pevne držte piest**, aby ste sa uistili, že sa nevťahne späť.
- Dávajte si pozor, aby ste piest nevyťahli z injekčnej striekačky.

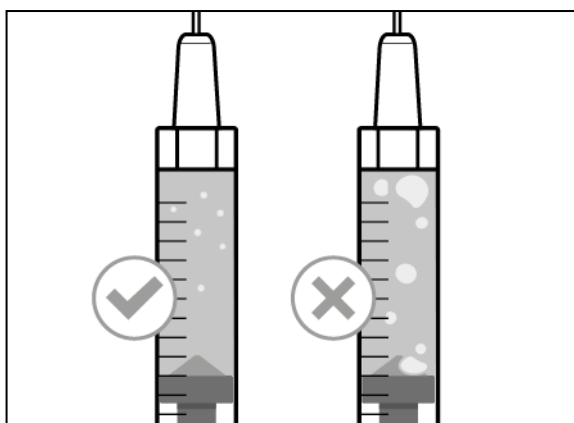
Dôležité: Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako objem Hemlibry v injekčnej liekovke , **odoberte všetok liek** a následne prejdite na časť „Kombinovanie obsahu injekčných liekoviek“.

6. krok. Odstráňte vzduchové bublinky



- Nechajte ihlu v injekčnej liekovke a skontrolujte injekčnú striekačku na prítomnosť väčších vzduchových bubliniek. Veľké vzduchové bublinky môžu zmenšiť podanú dávku.

- **Odstráňte väčšie vzduchové bublinky** tak, že budete prstami jemne **poklepkávať** na valec injekčnej striekačky, až kým sa bublinky nepresunú do vrchnej časti injekčnej striekačky. Posuňte hrot ihly **nad hladinu lieku** a pomaly zatlačte piest, aby ste vzduchové bublinky vytlačili z injekčnej striekačky.



- Ak sa teraz objem lieku v injekčnej striekačke rovná alebo je menší ako vaša predpísaná dávka, posuňte hrot ihly **pod hladinu lieku** a pomaly **táhnajte** piest nadol, až kým nebude objem lieku **väčší** ako je potrebné na vašu **predpísanú dávku**.

- Dávajte si pozor, aby ste piest nevytiahli z injekčnej striekačky.

- Opakujte kroky uvedené vyššie, až kým neodstránite väčšie vzduchové bublinky.

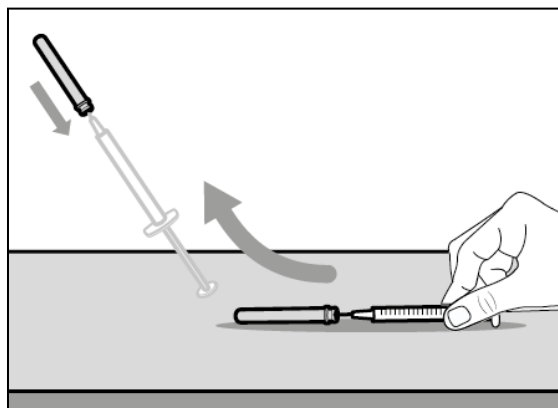
Poznámka: Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte dostatok lieku na podanie celej dávky predtým, ako prejdete k ďalšiemu kroku. Ak sa vám nedá odobrať všetok liek, obráťte injekčnú liekovku dnom nadol, aby ste dosiahli na zvyšný objem.



Nepoužite prenosovú ihlu na vpichnutie lieku, pretože by to mohlo spôsobiť bolesť a krvácanie.

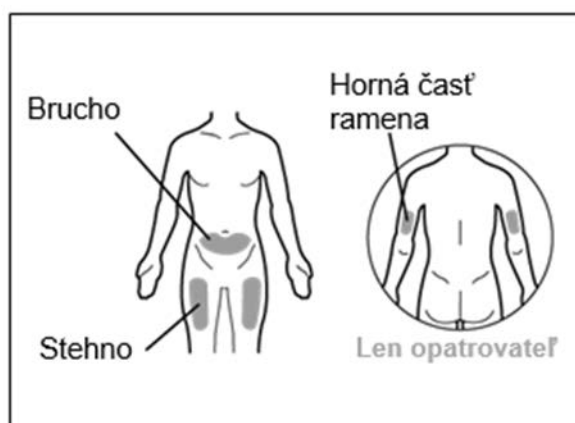
2. PODANIE INJEKCIE

7. krok. Dajte vrchnák späť na prenosový ihlu



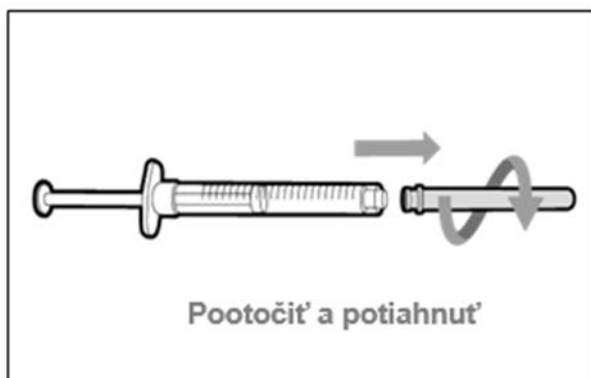
- Vytiahnite prenosovú ihlu z injekčnej liekovky.
- **Jednou rukou zasuňte** prenosovú ihlu do vrchnáka a **naberte ho ňou dohora**, aby ste zakryli ihlu.
- Keď je ihla zakrytá, **jednou rukou** zatlačte vrchnák prenosovej ihly na injekčnú striekačku na doraz, aby ste zabránili náhodnému poraneniu sa ihlou.

8. krok. Očistite miesto podania injekcie



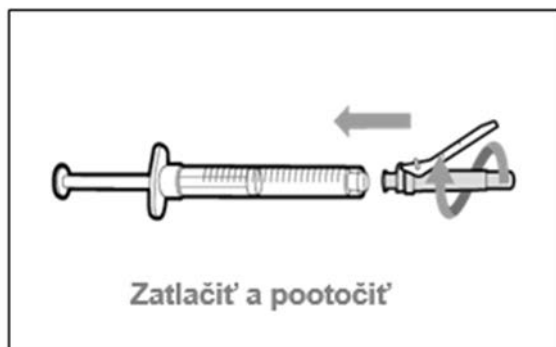
- Zvoľte si miesto podania injekcie a **očistite** ho tampónom napusteným alkoholom.

9. krok. Odstráňte použitú prenosovú ihlu z injekčnej striekačky



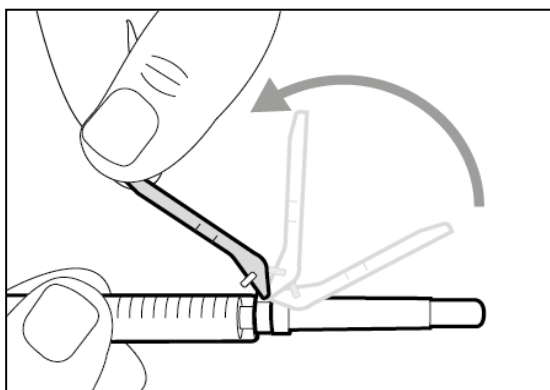
- Odstráňte použitú prenosovú ihlu z injekčnej striekačky tak, že ju pootočíte proti smeru hodinových ručičiek a jemne potiahnete.
- Vyhod'te použitú prenosovú ihlu do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

10. krok. Pripojte injekčnú ihlu k injekčnej striekačke



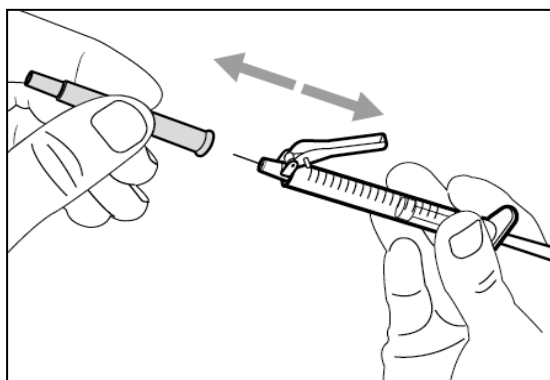
- Zatlačte injekčnú ihlu na injekčnú striekačku a pootočte ju v smere hodinových ručičiek, až kým nebude pripojená na doraz.

11. krok. Posuňte bezpečnostný kryt



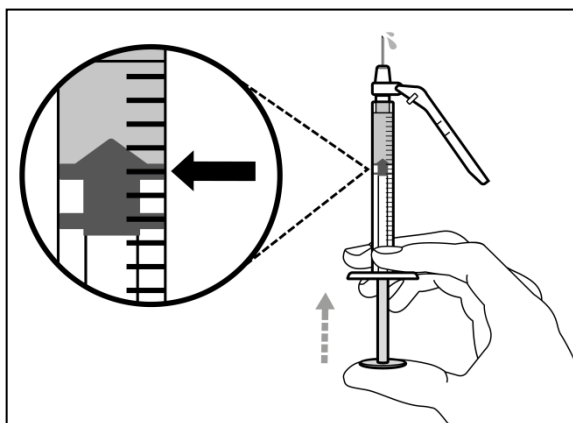
- Posuňte bezpečnostný kryt preč od ihly a **smerom** k valcu injekčnej striekačky.

12. krok. Odstráňte vrchnák z injekčnej ihly



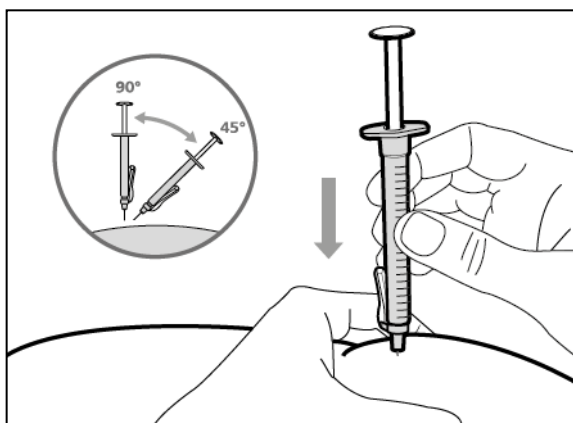
- **Opatrne** potiahnite vrchnák injekčnej ihly smerom od injekčnej striekačky.
- Vyhod'te vrchnák do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- **Nedotknite** sa hrotu ihly ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu.
- Po odstránení vrchnáka z injekčnej ihly sa liek v injekčnej striekačke musí vpichnúť do 5 minút.

13. krok. Nastavte piest na predpísanú dávku



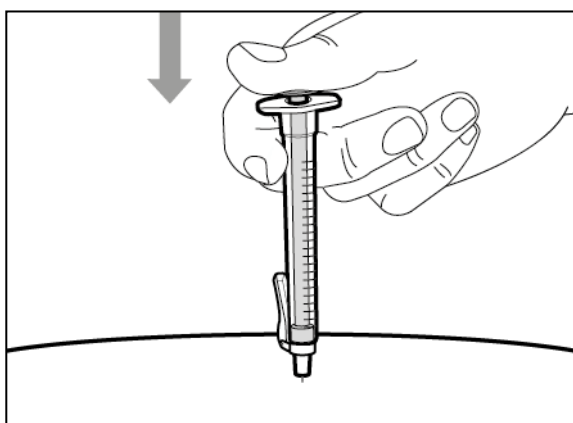
- Držte injekčnú striekačku ihlou smerom hore a pomaly zatlačte piest tak, aby ste nastavili vašu predpísanú dávku.
- **Skontrolujte vašu dávku** a uistite sa, že horný okraj piestu je zarovno s ryskou na injekčnej striekačke, ktorá zodpovedá vašej predpísanej dávke.

14. krok. Subkutánne (pod kožu) podanie injekcie



- Stlačte kožu a vytvorte kožnú riasu na zvolenom mieste podania injekcie a rýchlym a ráznym pohybom do nej zaveďte ihlu v celej dĺžke pod **45 ° až 90 ° uhlom**. Počas zavádzania ihly **nedržte** piest, ani naň **netlačte**.
- Držte injekčnú striekačku v rovnakej polohe a pustite stlačenú kožu.

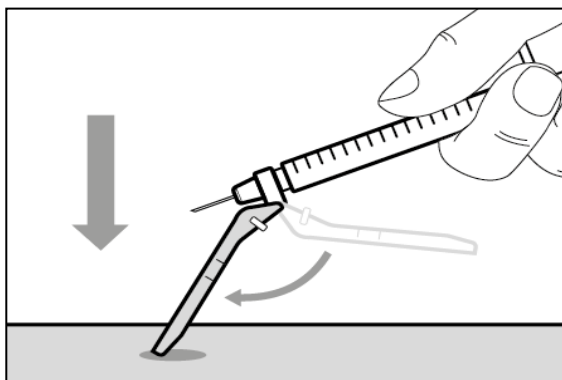
15. krok. Vpichnutie lieku



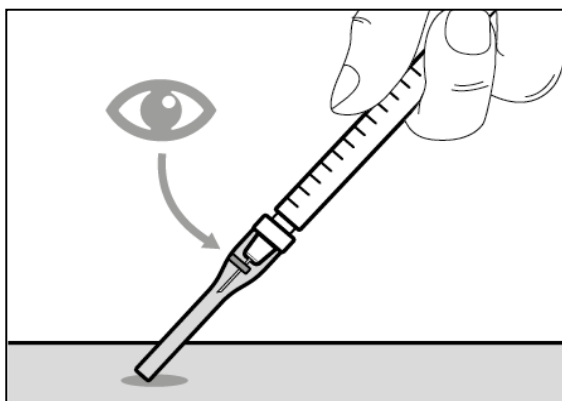
- Pomaly vpichnete všetok liek jemným zatlačením piesta až úplne nadol.
- Vytiahnite ihlu z miesta vpichu pod rovnakým uhlom, pod akým bola zavedená.

3. LIKVIDÁCIA

16. krok. Zakryte ihlu bezpečnostným krytom

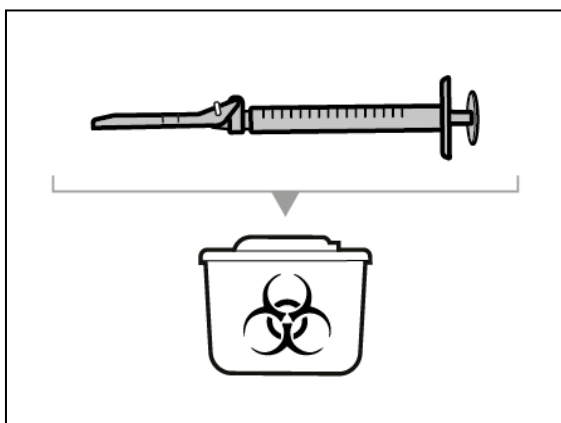


- Posuňte bezpečnostný kryt dopredu o 90 ° smerom od valca injekčnej striekačky.
- **Držte injekčnú striekačku jednou rukou a pevným, rýchlym pohybom zatlačte bezpečnostný kryt oproti rovnému povrchu, až kým nezačujete „kliknutie“.**



- Ak nezačujete kliknutie, pozrite sa, či je ihla úplne zakrytá bezpečnostným krytom.
- Po celý čas majte prsty za bezpečnostným krytom a mimo ihly.
- Injekčnú ihlu **neodpojte**.

17. krok. Zlikvidujte injekčnú striekačku a ihlu

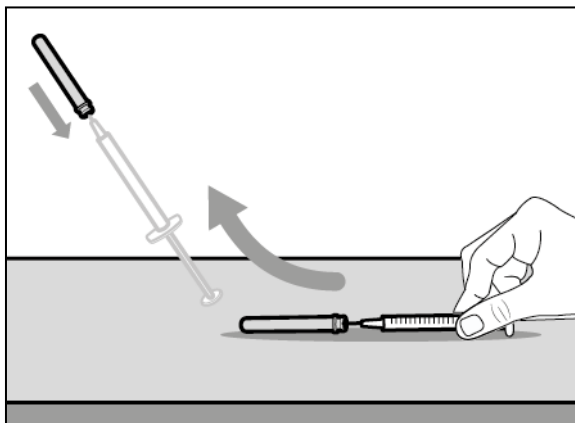


- Vložte **vaše** použité ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití. Ďalšie informácie si pozrite v časti „Likvidácia lieku a pomôcok“.
- **Nepokúšajte** sa odstrániť použitú injekčnú ihlu z použitej injekčnej striekačky.
- **Nedávajte vrchnák späť** na injekčnú ihlu.
- **Dôležité:** Nádoby na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajte mimo dosahu detí.
- Vyhod'te použité vrchnáky, injekčné liekovky/adaptéry injekčnej liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

Kombinovanie obsahu injekčných liekoviek

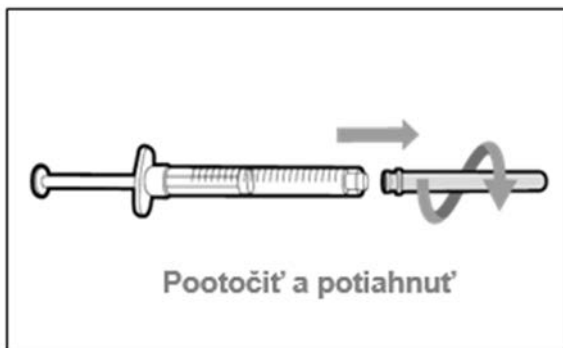
Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku, aby ste pripravili celú predpísanú dávku, po odobratí lieku z prvej injekčnej liekovky podľa kroku 5 sa riadte týmito krokmi. Musíte použiť novú prenosovú ihlu na každú injekčnú liekovku.

Krok A. Dajte vrchnák späť na prenosovú ihlu



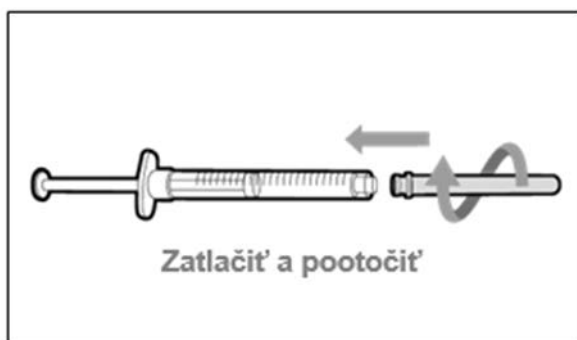
- Vytiahnite prenosovú ihlu z prvej injekčnej liekovky.
- **Jednou rukou** zasunúť prenosovú ihlu do vrchnáka a **naberte ho ňou dohora**, aby ste zakryli ihlu.
- Keď je ihla zakrytá, **jednou rukou** zatlačte vrchnák prenosovej ihly na injekčnú striekačku na doraz, aby ste zabránili náhodnému poraneniu sa ihlou.

Krok B. Odstráňte použitú prenosovú ihlu z injekčnej striekačky



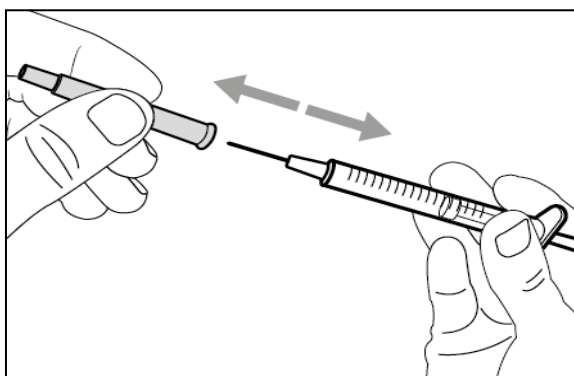
- Odstráňte použitú prenosovú ihlu z injekčnej striekačky tak, že ju pootočíte proti smeru hodinových ručičiek a jemne potiahnete.
- Vyhodzte použitú prenosovú ihlu do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

Krok C. Pripojte novú prenosovú ihlu s filtrom k injekčnej striekačke



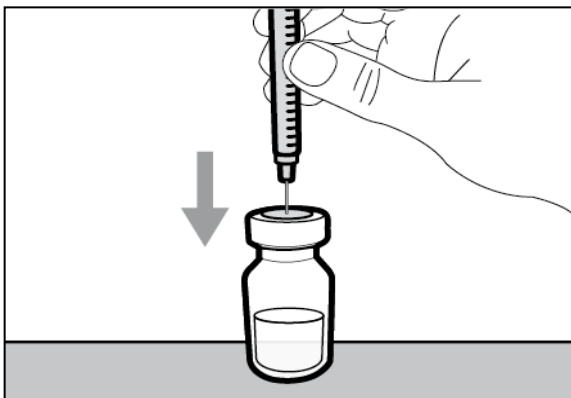
- Zatlačte **novú** prenosovú ihlu na injekčnú striekačku a pootočte ju v smere hodinových ručičiek, až kým nebude pripojená na doraz.
- Pomaly ťahajte piest a nasajte do injekčnej striekačky trochu vzduchu.

Krok D. Odstráňte vrchnák z prenosovej ihly

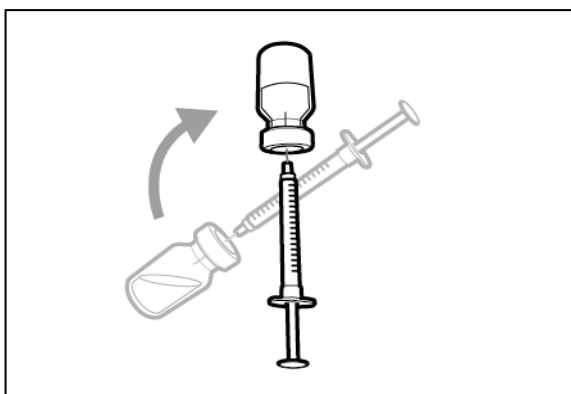


- Držte injekčnú striekačku za valec tak, aby prenosová ihla smerovala nahor.
- Opatrne potiahnite vrchnák prenosovej ihly v priamom smere a preč od vášho tela. **Vrchnák nevyhodíte.** Bude potrebné, aby ste vrchnák dali späť na prenosovú ihlu po prenose lieku.
- **Nedotknite sa hrotu ihly.**

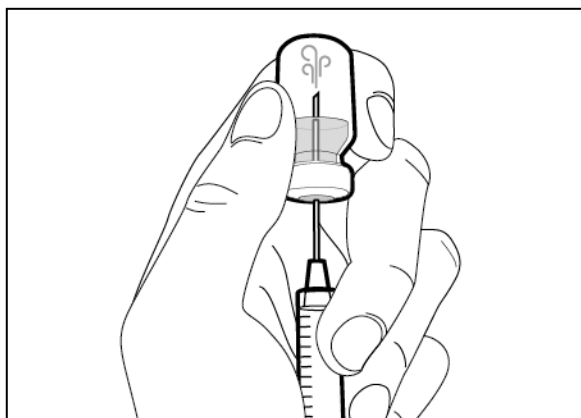
Krok E. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky



- Novú injekčnú liekovku nechajte postavenú na rovnom pracovnom povrchu a zasuňte novú prenosovú ihlu pripojenú k injekčnej striekačke priamo do **stred**u zátky injekčnej liekovky.

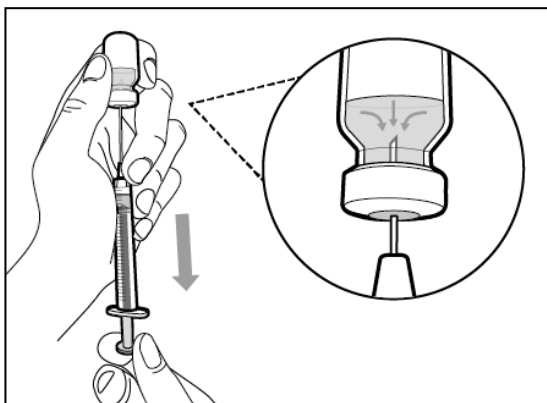


- Nechajte prenosovú ihlu v injekčnej liekovke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.



- S ihlou smerujúcou nahor vstreknite vzduch z injekčnej striekačky **nad hladinu lieku**.
- Prstom stále tlačte na piest injekčnej striekačky.
- **Nevstreknite** vzduch do lieku, pretože by sa mohli vytvoriť vzduchové bublinky alebo pena v lieku.

Krok F. Preneste liek do injekčnej striekačky



- Posuňte hrot ihly smerom nadol tak, aby bol **ponorený v lieku**.
- S injekčnou striekačkou smerujúcou nahor pomaly potiahnite piest, aby ste **naplnili injekčnú striekačku** väčším množstvom **lieku**, ako je potrebné na vašu predpísanú dávku.
- **Pevne držte piest**, aby ste sa uistili, že sa nevtiahne späť.
- Dávajte si pozor, aby ste piest nevyťahli z injekčnej striekačky.

Poznámka: Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte dostatok lieku na podanie celej dávky predtým, ako prejdete k ďalšiemu kroku. Ak sa vám nedá odobrať všetok liek, obráťte injekčnú liekovku dnom nadol, aby ste dosiahli na zvyšný objem.



Nepoužite prenosovú ihlu na vpichnutie lieku, pretože by to mohlo spôsobiť bolesť a krvácanie.

Zopakujte kroky A až F pri každej ďalšej injekčnej liekovke, až kým neodoberiete väčší objem lieku ako je potrebný pre vašu predpísanú dávku.
Po jeho odobratí nechajte prenosovú ihlu zasunutú v injekčnej liekovke a vráťte sa k 6. kroku „Odstráňte vzduchové bublinky“. Potom pokračujte vo zvyšných krokoch.

Adaptér na injekčnú liekovku s filtrom
Na výber
(na prenos lieku z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky)



Návod na použitie
Hemlibra
Injekcia
Jednodávková injekčná liekovka/jednodávkové injekčné liekovky

Je nutné, aby ste si tento návod na použitie prečítali pred podaním injekcie Hemlibry, aby ste mu rozumeli a dodržiavali ho. Váš lekár vám musí ukázať, ako správne pripraviť injekciu, nastaviť dávku a podať injekciu Hemlibry predtým, ako ju použijete po prvýkrát. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležitá informácia:

Nepoužívajte tento návod ak na odobratie Hemlibry z injekčnej liekovky používate prenosový ihlu. Tento návod slúži len pri použití adaptéra na injekčnú liekovku.

- **Nepodávajte** si injekciu vy sám ani s pomocou inej osoby, pokiaľ vám váš lekár neukázal, ako ju podať.
- Uistite sa, že na škatuľke a na označení injekčnej liekovky je uvedený názov Hemlibra.
- Pred otvorením injekčnej liekovky si prečítajte údaje na označení injekčnej liekovky, aby ste sa uistili, že máte správnu silu (t. j. koncentráciu) potrebnú na podanie vašej predpísanej dávky. Možno bude potrebné, aby ste použili viac ako 1 injekčnú liekovku, aby ste si podali správnu dávku.
- Skontrolujte dátum expirácie na škatuľke a na označení injekčnej liekovky. **Nepoužívajte** ju, ak uplynul dátum expirácie.
- **Injekčnú liekovku použite iba raz.** Po injekčnom podaní vašej dávky zlikvidujte všetku nepoužitú Hemlibru, ktorá zostala v injekčnej liekovke. **Nešetrite** si nepoužitý liek v injekčnej liekovke na neskoršie použitie.
- **Používajte iba injekčné striekačky, adaptéry na injekčnú liekovku a injekčné ihly, ktoré vám predpíše váš lekár.**
- **Injekčné striekačky, adaptéry na injekčnú liekovku a injekčné ihly použite iba raz. Zlikvidujte všetky použité viečka, injekčné liekovky, injekčné striekačky a ihly.**
- Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako 2 ml, budete potrebovať viac ako jednu subkutánnu injekciu Hemlibry; požiadať svojho lekára o pokyny na podanie injekcií.
- Injekciu Hemlibry si musíte podávať iba pod kožu.

Uchovávanie injekčných liekoviek:

- Injekčnú liekovku uchovávajte v chladničke (2 – 8 °C). **Neuchovávajte** v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu lieku pre svetlom.
- Po vybratí z chladničky sa neotvorená injekčná liekovka môže uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) najviac 7 dní. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa neotvorené injekčné liekovky môžu vrátiť späť do chladničky. Celková doba uchovávania mimo chladu a pri izbovej teplote nesmie byť dlhšia ako 7 dní.
- Zlikvidujte injekčné liekovky, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote viac ako 7 dní alebo ktoré boli vystavené teplotám nad 30 °C.
- Injekčné liekovky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Vyberte injekčnú liekovku z chladničky 15 minút pred použitím a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu (neprevyšujúcu 30 °C) pred prípravou injekcie.
- Injekčnou liekovkou **netraste**.

Uchovávanie adaptérov na injekčné liekovky, injekčných ihlích a injekčných striekačiek:

- Adaptér na injekčnú liekovku, injekčnú ihlu a injekčnú striekačku uchovávajte v suchu.
- Adaptér na injekčnú liekovku, injekčnú ihlu a injekčnú striekačku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

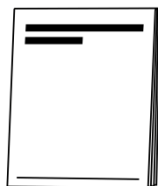
Skontrolovanie lieku a vašich pomôcok:

- Zhromaždite všetky nižšie uvedené pomôcky potrebné na prípravu a podanie vašej injekcie.
- **Skontrolujte** dátum expirácie na škatuľke, na označení injekčnej liekovky a na pomôckach uvedených nižšie. **Nepoužívajte** ich, ak uplynul dátum expirácie.
- **Nepoužívajte** injekčnú liekovku, ak:
 - je liek zakalený, mútny alebo má zmenenú farbu.
 - liek obsahuje častice.
 - chýba viečko pokrývajúce zátku.
- Skontrolujte, či pomôcky nie sú poškodené. **Nepoužívajte** ich, ak javia známky poškodenia alebo ak spadli na zem.
- Položte pomôcky na čistý, dobre osvetlený, rovný pracovný povrch.

Obsiahnuté v škatuľke:

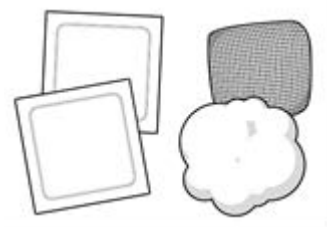


- **Injekčná liekovka obsahujúca liek**



- **Návod na použitie Hemlibry**

Neobsiahnuté v škatuľke:



- **Tampóny napustené alkoholom**

Poznámka: Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku na injekčné podanie vašej predpísanej dávky, musíte použiť nový tampón napustený alkoholom pre každú injekčnú liekovku.

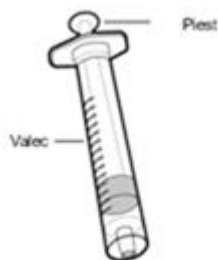
- **Gázový štvorec**
- **Vatový tampón**



- **Adaptér na injekčnú liekovku s filtrom** (Má sa pridať na vrch injekčnej liekovky).

Poznámka: Používa sa na odobratie lieku z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky. Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku na injekčné podanie vašej predpísanej dávky, musíte použiť nový adaptér na každú injekčnú liekovku.

- ⚠ **Nevkladajte injekčnú ihlu do adaptéra na injekčnú liekovku.**



- **Injekčná striekačka s piestom s malým mŕtvym priestorom**

Dôležité:

- Na injekčné podanie objemu do 1 ml použite **injekčnú striekačku s malým mŕtvym priestorom s objemom 1 ml.**
- Na injekčné podanie objemu nad 1 ml použite **injekčnú striekačku s malým mŕtvym priestorom s objemom 2 ml alebo 3 ml.**

Poznámka: Na dávky do 1 ml **nepoužívajte** injekčné striekačky s malým mŕtvym priestorom s objemom 2 ml alebo 3 ml.

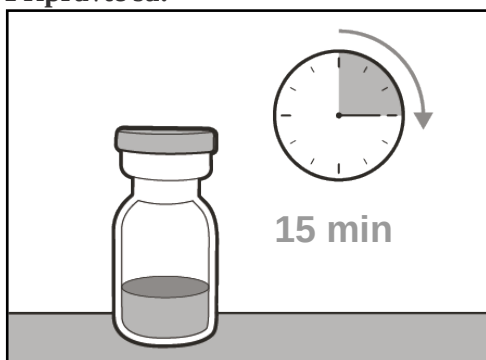


- **Injekčná ihla s bezpečnostným krytom (použitá na vpichnutie lieku)**
- **Nevkladajte** injekčnú ihlu do adaptéra na injekčnú liekovku ani ju nepoužívajte na odobratie lieku z injekčnej liekovky.



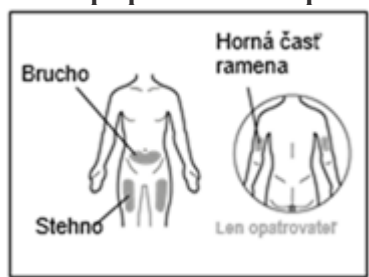
- **Nádoba na likvidáciu ostrých predmetov**

Pripravte sa:



- Pred použitím nechajte injekčnú/-é liekovku/-y približne 15 minút postáť na čistom rovnom povrchu mimo priameho slnečného žiarenia, aby dosiahla/-i izbovú teplotu.
- **Nepokúšajte sa** ohriať injekčnú liekovku nijakým iným spôsobom.
- Dôkladne si **umyte ruky** mydlom a vodou.

Zvoľte si a pripravte miesto podania injekcie:



- Očistite zvolené miesto podania injekcie pomocou tampónu napusteného alkoholom.
- Nechajte kožu uschnúť počas približne 10 sekúnd.
- Pred podaním injekcie sa očisteného miesta **nedotýkajte**, nesušte ho ovievaním ani fúkaním.

Na podanie injekcie môžete použiť:

- Stehno (prednú a strednú časť).
- Oblasť brucha, okrem päťcentimetrovej oblasti v okolí pupka.
- Vonkajšiu stranu hornej časti ramena (iba v prípade, ak injekciu podáva opatrovateľ).
- Pri každej injekcii musíte použiť odlišné miesto vpichu, ktoré je aspoň 2,5 cm vzdialené od miesta vpichu použitého pri predošlej injekcii.
- **Nepodávajte** si injekciu do miest, ktoré by mohli byť vystavené tlaku opaska alebo pásu odevu.
- **Nepodávajte** si injekciu do materských znamienok, jaziev, modrín ani do miest, kde je koža citlivá, červená, stvrdnutá alebo porušená.

Príprava injekčnej striekačky na podanie injekcie:

- Po naplnení injekčnej striekačky liekom sa musí injekcia podať ihneď.
- Po odstránení vrchnáka z injekčnej ihly sa liek v injekčnej striekačke musí podať pod kožu do 5 minút.
- **Nedotýkajte sa** odkrytých ihlích ani ich nekladte na pracovný povrch po tom, ako z nich odstránite vrchnák.
- **Nepoužite** injekčnú striekačku, ak sa ihla dotkla akéhokoľvek povrchu.

Dôležitá informácia po podaní injekcie:

- Ak v mieste vpichu uvidíte kvapky krvi, na miesto vpichu môžete na aspoň 10 sekúnd pritlačiť sterilný vatový tampón alebo gázový štvorec, pokiaľ sa krvácanie nezastaví.
- Ak sa vám vytvorí krvná podliatina (malá oblasť krvácania pod kožou), na postihnuté miesto si tiež môžete jemne pritlačiť vrecko s ľadom. Ak sa krvácanie nezastaví, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
- Po podaní injekcie miesto vpichu **nemasírujte**.

Likvidácia lieku a pomôcok:

Dôležité: Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajte mimo dosahu detí.

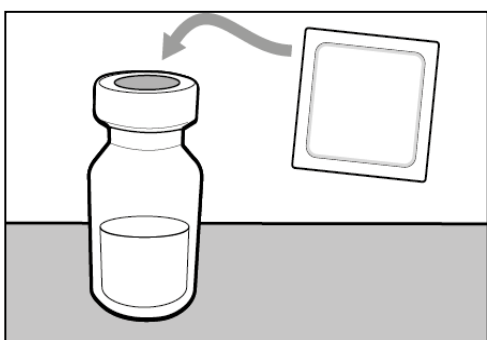
- Vyhodte všetky použité vrchnáky, injekčné liekovky, adaptéry na injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na ostré predmety alebo do nádoby odolnej proti prepichnutiu.
- Vložte použité adaptéry na injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití. **Nelikvidujte** samostatné vrchnáky, injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky domovým odpadom.
- Ak nemáte nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu používanú v domácnosti, ktorá:
 - je vyrobená z vysoko odolného plastu.
 - sa dá uzatvoriť tesne priliehajúcim viečkom odolným proti prepichnutiu, ktorý neumožňuje, aby sa ostré predmety dostali von z nádoby.
 - stojí rovno a stabilne počas používania.
 - je odolná proti úniku tekutín.
 - je riadne označená varovaním, že vo vnútri nádoby sa nachádza nebezpečný odpad.
- Keď bude vaša nádobu na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, bude potrebné, aby ste dodržali miestne predpisy na správnu likvidáciu nádoby na ostré predmety.
- **Nelikvidujte** použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov domovým odpadom, pokiaľ vám to nepovoľujú miestne predpisy. Nerecykľujte použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.

1. PRÍPRAVA

1. krok. Odstráňte viečko z injekčnej liekovky a očistite vrchnú časť zátky

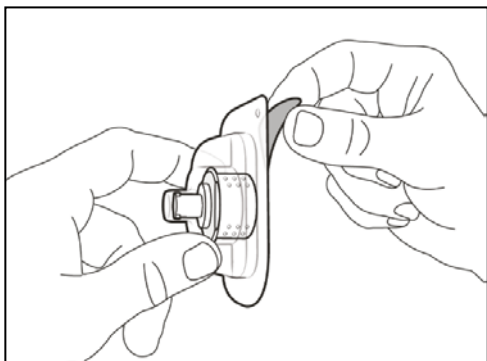


- Snímte viečko z injekčnej/-ých liekovky/-iek.
- Vyhodíte viečko/-a injekčnej/-ých liekovky/-iek do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

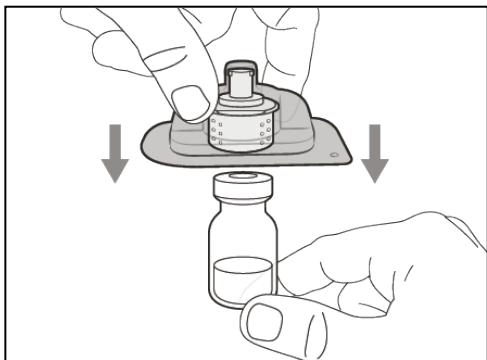


- Očistite vrchnú časť zátky injekčnej/-ých liekovky/-iek tampónom napusteným alkoholom.

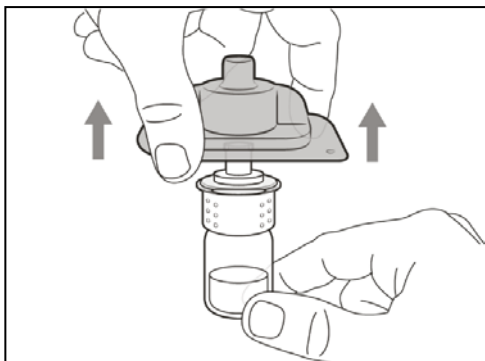
2. krok. Pripojte adaptér na injekčnú liekovku k injekčnej liekovke



- Stiahnite zadnú časť aby ste otvorili blistrové balenie.
- ⚠ **Neodstraňujte** adaptér injekčnej liekovky z priehľadného plastového blistrového balenia.

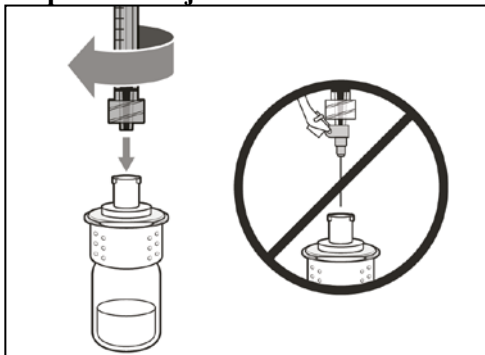


- Pevne zatlačte plastový blistrový obal s adaptérom na injekčnú liekovku na novú injekčnú liekovku, až kým nezačujete „kliknutie“.



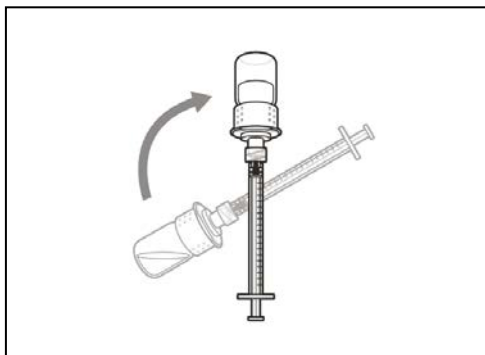
- Odstráňte a zlikvidujte plastový blistrový obal.
- **Nedotýkajte sa** hrotu adaptéra na injekčnú liekovku.

3.krok. Pripojte injekčnú striekačku k adaptéru na injekčnú liekovku

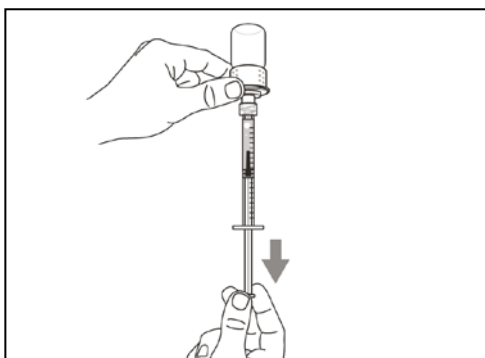


- Odstráňte vrchnák injekčnej striekačky (ak je to potrebné).
- **Zatlačte a pootočte** injekčnú striekačku **v smere hodinových ručičiek** na adaptér injekčnej liekovky až kým nebude pripojená na doraz.

4. krok. Preneste liek do injekčnej striekačky



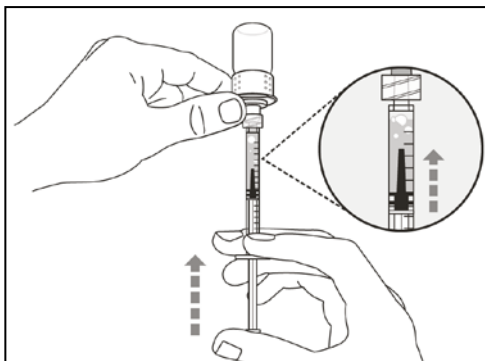
- Nechajte adaptér na injekčnú liekovku pripojený k injekčnej striekačke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.



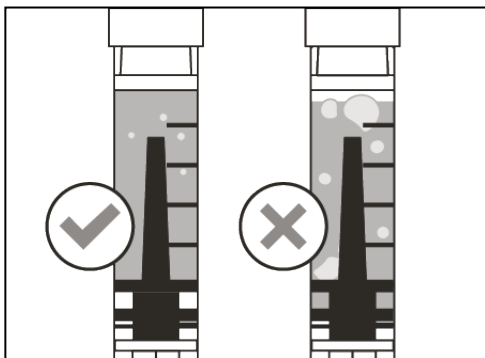
- S injekčnou striekačkou smerujúcou nahor pomaly potiahnite piest, aby ste **naplnili injekčnú striekačku** väčším množstvom **lieku**, ako je potrebné na vašu predpísanú dávku.
- **Pevne držte piest**, aby ste sa uistili, že sa nevtiahne späť.
- Dávajte si pozor, aby ste piest nevyťahli z injekčnej striekačky.

Dôležité: Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako objem Hemlibry v injekčnej liekovke , **odoberte všetok liek** a následne prejdite na časť „**Kombinovanie obsahu injekčných liekoviek**“.

5 krok. Odstráňte vzduchové bublinky



- Nechajte injekčnú liekovku pripojenú k injekčnej striekačke a **skontrolujte injekčnú striekačku na prítomnosť väčších vzduchových bubliniek**. Veľké vzduchové bublinky môžu zmenšiť podanú dávku.

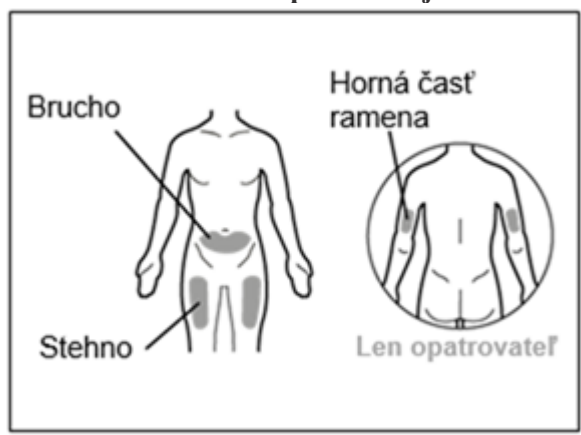


- **Odstráňte väčšie vzduchové bublinky** tak, že budete prstami jemne **poklepkávať** na valec injekčnej striekačky, až kým sa bublinky nepresunú do vrchnej časti injekčnej striekačky. **Pomaly zatlačte píst**, aby ste vzduchové bublinky vytlačili z injekčnej striekačky.
- Ak sa teraz objem lieku v injekčnej striekačke rovná alebo je menší ako vaša predpísaná dávka, pomaly **táhajte** píst, až kým nebude objem lieku **väčší** ako je potrebné na vašu **predpísanú dávku**.
- Dávajte si pozor, aby ste píst nevytiahli z injekčnej striekačky.
- Opakujte kroky uvedené vyššie, až kým neodstránite väčšie vzduchové bublinky.

Poznámka: Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte dostatok lieku na podanie celej dávky predtým, ako prejdete k ďalšiemu kroku.

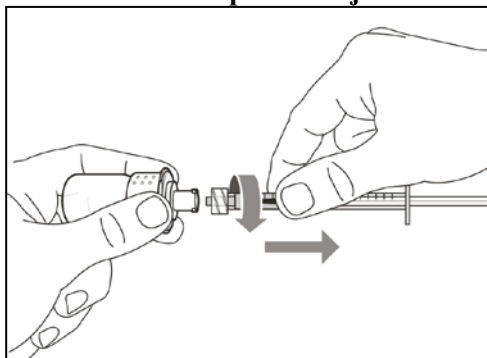
2. PODANIE INJEKCIE

6. krok Očistite miesto podania injekcie



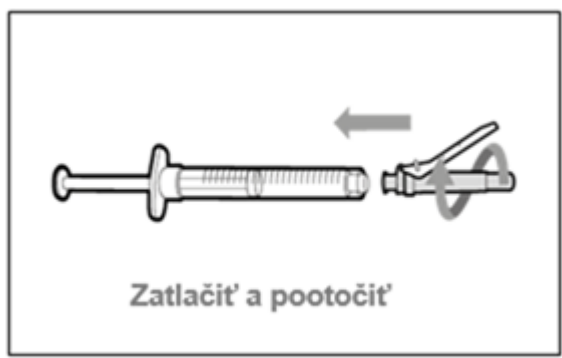
- Zvoľte si miesto podania injekcie a **očistite** ho tampónom napusteným alkoholom.

7. krok Odstráňte adaptér na injekčnú liekovku z injekčnej striekačky



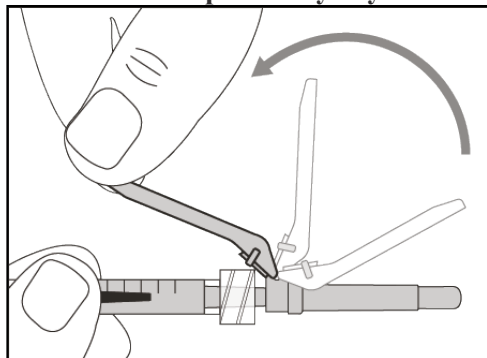
- Odstráňte adaptér na injekčnú liekovku z injekčnej striekačky tak, že ju pootočíte proti smeru hodinových ručičiek a jemne potiahnete.
- Vyhod'te použitú injekčnú liekovku/adaptér na injekčnú liekovku do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

8 krok. Pripojte injekčnú ihlu k injekčnej striekačke



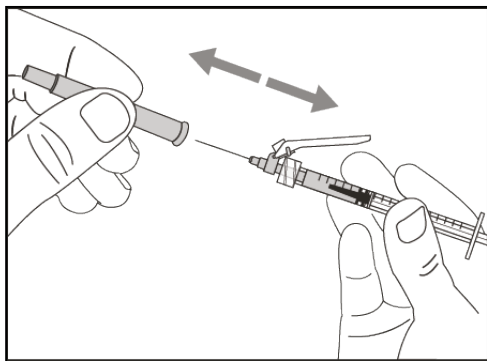
- Zatlačte injekčnú ihlu na injekčnú striekačku a pootočte ju v smere hodinových ručičiek, až kým nebude pripojená na doraz.
- **Nevkladajte** injekčnú ihlu do adaptéra na injekčnú liekovku ani nepoužívajte injekčnú ihlu na odobratie lieku z injekčnej liekovky.

9. krok. Posuňte bezpečnostný kryt



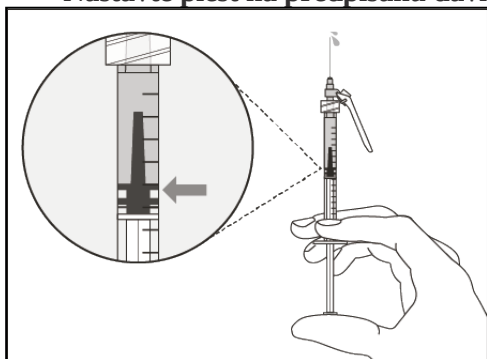
- Posuňte bezpečnostný kryt preč od ihly a **smerom** k valcu injekčnej striekačky.

10 krok. Odstráňte vrchnák z injekčnej ihly



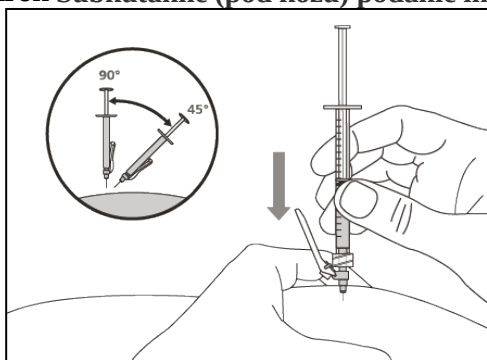
- **Opatrne** potiahnite vrchnák injekčnej ihly smerom od injekčnej striekačky.
- Vyhod'te vrchnák do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- **Nedotknite** sa hrotu ihly ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu.
- Po odstránení vrchnáka z injekčnej ihly sa liek v injekčnej striekačke musí vpichnúť do 5 minút.

11. krok Nastavte piest na predpísanú dávku



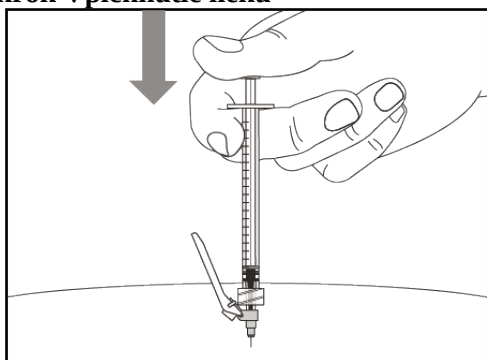
- Držte injekčnú striekačku ihlou smerom hore a pomaly zatlačte piest tak, aby ste nastavili vašu predpísanú dávku.
- **Skontrolujte vašu dávku** a uistite sa, že horný okraj piestu je zároveň s ryskou na injekčnej striekačke, ktorá zodpovedá vašej predpísanej dávke.

12.krok Subkutánne (pod kožu) podanie injekcie



- Stlačte kožu a vytvorte kožnú riasu na zvolenom mieste podania injekcie a rýchlym a ráznym pohybom do nej zaveďte ihlu v celej dĺžke pod **45 ° až 90 ° uhlom**. Počas zavádzania ihly **nedržte** piest, ani naň **netlačte**.
- Držte injekčnú striekačku v rovnakej polohe a pustite stlačenú kožu.

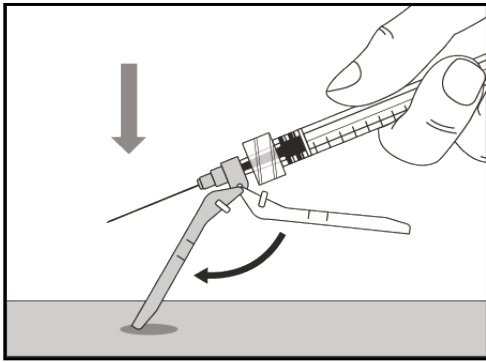
13. krok Vpichnutie lieku



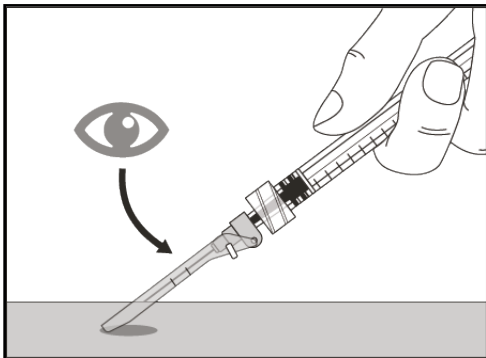
- Pomaly vpichnete všetok liek jemným zatlačením piesta až úplne nadol.
- Vytiahnite ihlu z miesta vpichu pod rovnakým uhlom, pod akým bola zavedená.

3. LIKVIDÁCIA

14 krok. Zakryte ihlu bezpečnostným krytom

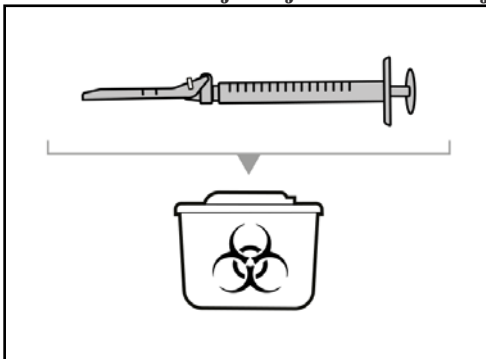


- Posuňte bezpečnostný kryt dopredu o 90 ° smerom od valca injekčnej striekačky.
- **Držte injekčnú striekačku jednou rukou a pevným, rýchlym pohybom zatlačte bezpečnostný kryt oproti rovnému povrchu, až kým nezačujete „kliknutie“.**



- Ak nezačujete kliknutie, pozrite sa, či je ihla úplne zakrytá bezpečnostným krytom
- Po celý čas majte prsty za bezpečnostným krytom a mimo ihly.
- Injekčnú ihlu **neodpojte**.

15. krok Zlikvidujte injekčnú ihlu a injekčnú striekačku

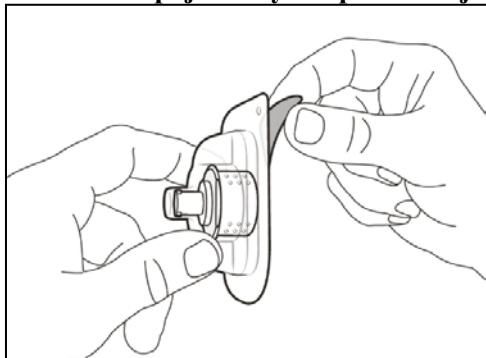


- Vložte vaše použité ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití. Ďalšie informácie si pozrite v časti „Likvidácia lieku a pomôcok“.
- **Nepokúšajte** sa odstrániť použitú injekčnú ihlu z použitej injekčnej striekačky.
- **Nedávajte vrchnák späť** na injekčnú ihlu.
- **Dôležité:** Nádoby na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajte mimo dosahu detí.
- Vyhod'te použité vrchnáky, injekčné liekovky, adaptéry na injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

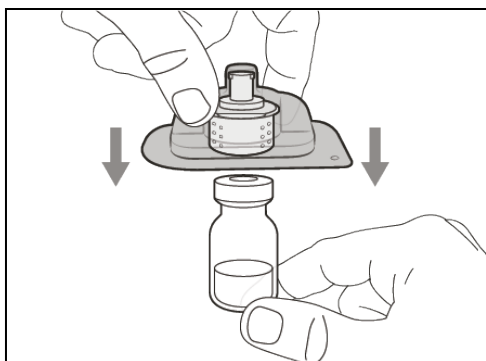
Kombinovanie obsahu injekčných liekoviek

Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku, aby ste pripravili celú predpísanú dávku, po odobratí lieku z prvej injekčnej liekovky podľa kroku 4 sa riadte týmito krokmi. Musíte použiť nový adaptér na injekčnú liekovku na každú injekčnú liekovku.

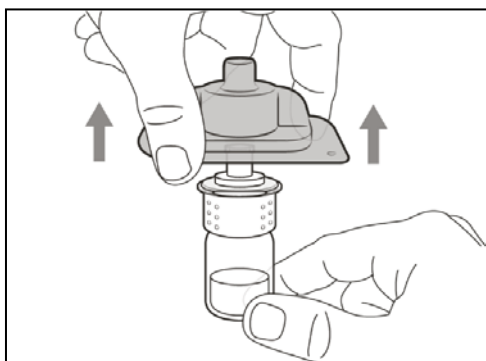
Krok A. Pripojte nový adaptér na injekčnú liekovku k injekčnej liekovke



- Stiahnite aby ste otvorili blisterové balenie.
- ⚠ **Neodstraňujte** adaptér injekčnej liekovky z priehľadného plastového blisterového balenia.

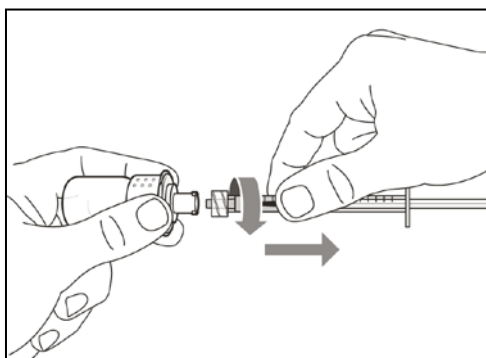


- Pevne zatlačte plastový blisterový obal s adaptérom na novú injekčnú liekovku, až kým nezačujete „kliknutie“.



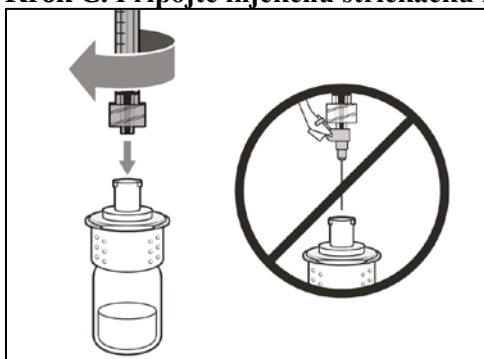
- Odstráňte a zlikvidujte plastový blisterový obal.
- **Nedotýkajte sa** hrotu adaptéra na injekčnú liekovku.

Krok B Odstráňte použitý adaptér na injekčnú liekovku z injekčnej striekačky



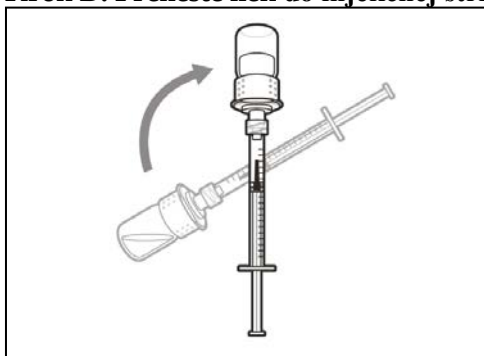
- Odstráňte použitý adaptér na injekčnú liekovku z injekčnej striekačky tak, že ju pootočíte proti smeru hodinových ručičiek a jemne potiahnete.
- Vyhod'te použitú injekčnú liekovku/adaptér na injekčnú liekovku do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

Krok C. Pripojte injekčnú striekačku k novému adaptéru na injekčnú liekovku

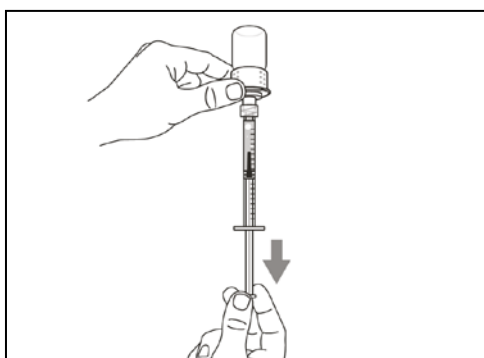


- **Zatlačte a pootočte rovnakú injekčnú striekačku v smere hodinových ručičiek na adaptér injekčnej liekovky až kým nebude pripojená na doraz.**

Krok D. Preneste liek do injekčnej striekačky



- **Nechajte adaptér na injekčnú liekovku pripojený k injekčnej striekačke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.**



- **S injekčnou striekačkou smerujúcou nahor pomaly potiahnite piest, aby ste **naplnili injekčnú striekačku** väčším množstvom **lieku**, ako je potrebné na vašu predpísanú dávku.**
- **Pevne držte piest**, aby ste sa uistili, že sa nevtiahne späť.
- **Dávajte si pozor, aby ste piest nevyťahli z injekčnej striekačky.**

Poznámka Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte dostatok lieku na podanie celej dávky predtým, ako prejdete k ďalšiemu kroku.

Zopakujte kroky A až D pri každej ďalšej injekčnej liekovke, až kým neodoberiete väčší objem lieku ako je potrebný pre vašu predpísanú dávku. Po jeho odobratí nechajte adapter na injekčnú liekovku na injekčnej liekovke a vráťte sa k 5. kroku „Odstráňte vzduchové bublinky“. Potom pokračujte vo zvyšných krokoch.

Písomná informácia pre používateľa

Hemlibra 150 mg/ml injekčný roztok emicizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Váš lekár vám okrem tejto písomnej informácie poskytne kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte vziať na vedomie. Túto kartu pacienta majte vždy pri sebe.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Hemlibra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hemlibru
3. Ako používať Hemlibru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hemlibru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hemlibra a na čo sa používa

Čo je Hemlibra

Hemlibra obsahuje liečivo „emicizumab“. Patrí do skupiny liekov nazývaných „monoklonálne protilátky“. Monoklonálne protilátky sú typom bielkoviny, ktorá rozpozná špecifický cieľ v tele a naviaže sa naň.

Na čo sa Hemlibra používa

Hemlibra je liek, ktorý sa používa na liečbu pacientov každého veku s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII):

- u ktorých sa vytvoril inhibítor faktora VIII
- u ktorých sa nevytvoril inhibítor faktora VIII a ktorí majú:
 - ťažké ochorenie (hladina faktora VIII v krvi je menej ako 1%)
 - stredne ťažké ochorenie (hladina faktora FVIII v krvi je od 1% do 5%) so závažne krvávacým fenotypom.

Hemofília A je dedičné ochorenie, ktoré je spôsobené nedostatkom faktora VIII, čo je dôležitá látka potrebná na zrážanie krvi a zastavenie akéhokoľvek krvácania.

Tento liek používa proti krvácaniu alebo na zníženie počtu epizód krvácania u ľudí s týmto ochorením.

U niektorých pacientov s hemofíliou A sa môže vytvoriť inhibítor faktora VIII (protilátka proti faktoru VIII), ktorý bráni pôsobeniu náhradného faktora VIII.

Ako Hemlibra pôsobí

Hemlibra obnovuje funkciu chýbajúceho aktivovaného faktora VIII, ktorý je potrebný na účinné zrážanie krvi. Hemlibra má štruktúru odlišnú od štruktúry faktora VIII, a preto inhibítor faktora VIII nemá vplyv na jej pôsobenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hemlibru

Nepoužívajte Hemlibru

- ak ste alergický na emicizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať Hemlibru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete používať Hemlibru, je veľmi dôležité, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o používaní „bypassových“ prípravkov (lieky, ktoré pomáhajú krvi zrážať sa, ale ktoré pôsobia iným spôsobom ako faktor VIII). **Dôvodom je, že počas liečby Hemlibrou môže byť potrebné zmeniť liečbu „bypassovými“ prípravkami.** Medzi príklady „bypassových“ prípravkov patria koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC) a rekombinantný FVIIa (rFVIIa). Môžu sa vyskytnúť závažné a potenciálne život ohrozujúce vedľajšie účinky, keď sa aPCC používa u pacientov, ktorí dostávajú aj Hemlibru.

Potenciálne závažné vedľajšie účinky súvisiace s používaním aPCC počas liečby Hemlibrou

- **Zničené červených krviniek (trombotická mikroangiopatia)**
 - Je to závažný a potenciálne život ohrozujúci stav.
 - Keď ľudia majú tento stav, výstelka krvných ciev môže byť poškodená a môžu sa tvoriť krvné zrazeniny v malých krvných cievach. V niektorých prípadoch to môže spôsobiť poškodenie obličiek a iných orgánov.
 - Buďte opatrný, ak máte vysoké riziko vzniku tohto stavu (ak ste tento stav mali v minulosti alebo ak ním trpel váš pokrvný príbuzný) alebo ak užívate lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko vzniku tohto stavu, napríklad cyklosporín, chinidín alebo takrolimus.
 - Je dôležité poznať príznaky trombotickej mikroangiopatie pre prípad, že by u vás tento stav vznikol (zoznam príznakov si pozrite v časti 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak vy alebo váš opatrovatel' spozorujete akékoľvek príznaky trombotickej mikroangiopatie, **prestaňte používať Hemlibru a aPCC a ihneď sa obráťte na lekára.**

- **Krvné zrazeniny (tromboembólia)**
 - V zriedkavých prípadoch sa môže vytvoriť krvná zrazenina vo vnútri krvných ciev a upchať ich, čo môže byť život ohrozujúce.
 - Je dôležité poznať príznaky takýchto vnútorných krvných zrazenín pre prípad, že by sa vytvorili (zoznam príznakov si pozrite v časti 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak vy alebo váš opatrovatel' spozorujete akékoľvek príznaky krvných zrazenín v krvných cievach, **prestaňte používať Hemlibru a aPCC a ihneď sa obráťte na lekára.**

Ďalšie dôležité informácie o Hemlibre

- **Tvorba protilátok (imunogenicita)**
 - Môžete si všimnúť, že vaša predpísaná dávka tohto lieku neudržiava krvácanie pod kontrolou. Môže to byť spôsobené tvorbou protilátok proti tomuto lieku.

Ihneď informujte svojho lekára, ak si vy alebo váš opatrovateľ všimnete zvýšený výskyt krvácania. Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť liečbu, ak tento liek u vás prestal účinkovať.

Deti mladšie ako 1 rok

U detí mladších ako jeden rok sa krvný systém stále vyvíja. Ak má vaše dieťa menej ako jeden rok, váš lekár mu môže predpísať Hemlibru až po starostlivom zvážení očakávaných prínosov a rizík použitia tohto lieku.

Iné lieky a Hemlibra

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Používanie „bypassového“ prípravku počas liečby Hemlibrou
 - **Predtým ako začnete používať Hemlibru, porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, kedy máte používať „bypassový“ prípravok a o dávke a schéme podávania, ktoré máte používať, a dôsledne sa riadte jeho pokynmi.** Hemlibra zvyšuje schopnosť krvi zrážať sa. Preto môže byť potrebná dávka „bypassového“ prípravku nižšia ako dávka, ktorú ste používali pred začiatkom liečby Hemlibrou.
 - Používajte aPCC, **iba ak** nie je možné použiť inú liečbu. Ak je aPCC potrebný, porozprávajte sa so svojím lekárom v prípade, keď si myslíte, že potrebujete aPCC v celkovej dávke vyššej ako 50 jednotiek/kg. Viac informácií o používaní aPCC počas liečby Hemlibrou si pozrite v časti 2: „Potenciálne závažné vedľajšie účinky súvisiace s používaním aPCC počas liečby Hemlibrou“.
 - Napriek tomu, že sú k dispozícii obmedzené skúsenosti so súbežným podávaním antifibrinolytík a aPCC alebo rVIIa u osôb liečených Hemlibrou, mali by ste vedieť, že existuje možnosť vzniku trombotických príhod, keď sa intravenózne (vnútrožilovo) podávané antifibrinolytiká používajú v kombinácii s aPCC alebo rVIIa.

Laboratórne testy

Povedzte svojmu lekárovi, že používate Hemlibru predtým, ako vám urobia krvné testy, ktoré zisťujú, ako dobre sa vám zráža krv. Je to dôležité kvôli tomu, že Hemlibra v krvi môže ovplyvniť niektoré laboratórne testy a zapríčiniť nesprávne výsledky.

Tehotenstvo a dojčenie

- Musíte používať účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu) počas liečby Hemlibrou a 6 mesiacov po podaní poslednej injekcie Hemlibry.
- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár zváži prínos liečby Hemlibrou pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Hemlibru

Hemlibra sa dodáva v injekčných liekovkách určených na jednorazové použitie ako roztok pripravený na použitie, ktorý nie je potrebné riediť.

Vášu liečbu Hemlibrou začne lekár, ktorý sa špecializuje na liečbu pacientov s hemofíliou.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Ved'te si záznam

Zakaždým, keď použijete Hemlibru, zapíšte si názov a číslo šarže lieku.

Aké množstvo Hemlibry sa používa

Dávka Hemlibry závisí od vašej telesnej hmotnosti a váš lekár vypočíta množstvo (v mg) a zodpovedajúci objem roztoku Hemlibry (v ml), ktorý sa má podávať injekčne:

- Schéma podávania nasycovacej dávky: 1. až 4. týždeň: Dávka je 3 miligramy na každý 1 kilogram telesnej hmotnosti, podávaná injekčne raz za týždeň.
- Schéma podávania udržiavacej dávky: 5. týždeň a nasledujúce obdobie: Dávka je buď 1,5 miligramu na každý 1 kilogram telesnej hmotnosti, podávaná injekčne raz za týždeň, 3 miligramy na každý 1 kilogram telesnej hmotnosti, podávané injekčne raz za 2 týždne, alebo 6 miligramov na každý 1 kilogram telesnej hmotnosti, podávané injekčne raz za 4 týždne.

Rozhodnutie, či použiť udržiavaciu dávku buď 1,5 mg/kg raz za týždeň, 3 mg/kg raz za dva týždne alebo 6 mg/kg raz za štyri týždne, sa má urobiť po konzultácii s vaším lekárom a prípadne opatrovateľom.

Pri príprave celkového objemu, ktorý sa má podávať injekčne, sa **nesmú** kombinovať rôzne koncentrácie Hemlibry (30 mg/ml a 150 mg/ml) v jednej injekčnej striekačke.

Množstvo roztoku Hemlibry podaného v jednej injekcii nesmie byť väčšie ako 2 ml.

Ako sa Hemlibra podáva

Ak si Hemlibru injekčne podávate vy sám alebo ak vám ju injekčne podáva váš opatrovateľ, vy alebo váš opatrovateľ si musíte pozorne prečítať a dodržiavať pokyny uvedené v časti 7 „Návod na použitie“.

- Hemlibra sa podáva injekciou pod kožu (subkutánne).
- Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako podať injekciu Hemlibry.
- Po tom, ako dostanete inštrukciú o podávaní injekcie tohto lieku, by ste mali byť schopný podávať si ho v domácom prostredí vy sám alebo s pomocou vášho opatrovateľa.
- Aby ste ihlu správne zaviedli pod kožu, voľnou rukou stlačte kožu a vytvorte kožnú riasu na očistenom mieste podania injekcie. Vytvorenie kožnej riasy je dôležité, aby sa zaistilo, že si liek vpichnete pod kožu (do tukového tkaniva), ale nie hlbšie (do svaly). Vpichovanie lieku do svaly by mohlo byť nepríjemné.
- Injekciu pripravte a podajte v čistom a neinfekčnom prostredí pomocou aseptickej metódy. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ohľadom tohto poskytne viac informácií.

Kam sa má podať injekcia Hemlibry

- Váš lekár vám ukáže, ktoré miesta tela sú vhodné na podanie injekcie Hemlibry.
- Odporúčané miesta podania injekcie sú: predná časť pásu (spodná časť brucha), vonkajšia strana hornej časti ramien alebo predná časť stehien. Na podanie injekcie použite len odporúčané miesta.
- Pri každej injekcii použite iné miesto tela ako to, ktoré ste použili naposledy.
- Nepodávajte si injekcie do miest, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá alebo stvrdnutá ani do miest, kde sú materské znamienka či jazvy.
- Keď sa používa Hemlibra, akýkoľvek iný liek podávaný injekciou pod kožu sa má podávať do iného miesta.

Používanie injekčných striekačiek a ihl

- Injekčná striekačka, prenosová ihla s 5 mikrometrovým filtrom alebo adaptér na injekčnú liekovku s 5 mikrometrovým filtrom a injekčná ihla sa používajú na odobratie roztoku Hemlibry z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky a na jeho injekčné podanie pod kožu.
- Injekčné striekačky, prenosové ihly s filtrom alebo adaptér na injekčnú liekovku s 5 mikrometrovým filtrom a injekčné ihly nie sú poskytnuté v tomto balení. Viac informácií si pozrite v časti 6 „Čo je potrebné na podanie Hemlibry a nie je obsiahnuté v tomto balení“.
- Uistite sa, že použijete novú injekčnú ihlu na každú injekciu a po jednorazovom použití ju zlikvidujte.
- Injekčná striekačka s objemom 1 ml sa má použiť na podanie injekčného roztoku Hemlibry s objemom do 1 ml.
- Injekčná striekačka s objemom 2 až 3 ml sa má použiť na podanie injekčného roztoku Hemlibry s objemom väčším ako 1 ml a neprevyšujúcim 2 ml.

Použitie u detí a dospelých

Hemlibra sa môže používať u dospelých a detí každého veku.

- Dieťa si môže samo podávať injekcie tohto lieku, pokiaľ s tým súhlasí lekár a rodič alebo opatrovateľ dieťaťa. Neodporúča sa, aby si deti mladšie ako 7 rokov podávali injekcie samy.

Ak použijete viac Hemlibry, ako máte

Ak použijete viac Hemlibry, ako ste mali, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Je to dôležité kvôli tomu, že vám môže hroziť riziko vzniku vedľajších účinkov, napríklad krvných zrazenín. Vždy používajte Hemlibru presne tak, ako vám povedal váš lekár, a ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak zabudnete použiť Hemlibru

- Ak zabudnete na svoju plánovanú injekciu, podajte si zabudnutú dávku čo najskôr, ako je to možné, ale najneskôr jeden deň pred podaním ďalšej plánovanej dávky. Potom pokračujte v injekčnom podávaní tohto lieku tak, ako to bolo plánované. Nepodávajte si dve dávky v rovnaký deň, aby ste nahradili zabudnutú dávku.
- Ak si nie ste istý, čo máte urobiť, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak prestanete používať Hemlibru

Neprestávajte používať Hemlibru bez toho, že by ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom. Ak prestanete používať Hemlibru, nemusíte byť ďalej chránení pred krvácaním.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky súvisiace s používaním aPCC počas liečby Hemlibrou

Prestaňte používať Hemlibru a aPCC a ihneď sa obráťte na lekára, ak vy alebo váš opatrovateľ spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **Rozpad červených krviniek (trombotická mikroangiopatia):**
 - zmätenosť, slabosť, opuch rúk a nôh, zožltnutie kože a očí, neurčitá bolesť brucha alebo chrbta, pocit na vracanie (nauzea), vracanie alebo menej časté močenie - tieto príznaky môžu poukazovať na trombotickú mikroangiopatiu.
- **Krvné zrazeniny (tromboembólia):**
 - opuch, pocit tepla, bolesť alebo začervenanie - tieto príznaky môžu poukazovať na krvnú zrazeninu v žile tesne pod povrchom kože.
 - bolesť hlavy, necitlivosť tváre, bolesť alebo opuch oka alebo problémy so zrakom - tieto príznaky môžu poukazovať na krvnú zrazeninu v žile za okom.
 - sčernanie kože - tento príznak môže poukazovať na závažné poškodenie kožného tkaniva.

Ďalšie vedľajšie účinky pri používaní Hemlibry

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- reakcia v mieste podania injekcie (začervenanie, svrbenie, bolesť)
- bolesť hlavy
- bolesť kĺbov

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- horúčka
- bolesť svalov
- hnačka
- svrbivá vyrážka alebo žihľavka (urtikária)
- vyrážka na koži

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- rozpad červených krviniek (trombotická mikroangiopatia)
- krvná zrazenina v žile za okom (trombóza kavernózneho sínusu)
- závažné poškodenie kožného tkaniva (nekróza kože)
- krvná zrazenina v žile tesne pod povrchom kože (povrchová tromboflebitída)
- opuch tváre, jazyka a/alebo hrdla a/alebo ťažkosti pri prehltaní alebo žihľavka spolu s ťažkosťami s dýchaním, ktoré naznačujú angioedém
- nedostatočná účinnosť alebo zníženie odpovede na liečbu

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hemlibru

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na označení injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Po vybratí z chladničky sa neotvorené injekčné liekovky môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) najviac 7 dní. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa neotvorené injekčné liekovky môžu vrátiť späť do chladničky. Celková doba uchovávania lieku pri izbovej teplote nesmie byť dlhšia ako 7 dní.

Zlikvidujte injekčné liekovky, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote viac ako 7 dní alebo ktoré boli vystavené teplotám nad 30 °C.

Hemlibru použite ihneď po tom, ako bola prenesená z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky. Roztok v injekčnej striekačke nedávajte do chladničky.

Pred použitím lieku skontrolujte roztok na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Roztok má byť bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte liek, ak spozorujete, že je zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice.

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte vhodným spôsobom. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hemlibra obsahuje

- Liečivo je emicizumab. Každá injekčná liekovka s Hemlibrou obsahuje 60 mg (0,4 ml v koncentrácii 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml v koncentrácii 150 mg/ml), 150 mg (1 ml v koncentrácii 150 mg/ml) alebo 300 mg (2 ml v koncentrácii 150 mg/ml) emicizumabu.
- Ďalšie zložky sú L-arginín, L-histidín, kyselina L-asparagová, poloxamér 188 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Hemlibra a obsah balenia

Hemlibra je injekčný roztok. Je to bezfarebná až svetložltá tekutina.

Každé balenie Hemlibry obsahuje 1 sklenenú injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Čo je potrebné na podanie Hemlibry a nie je obsiahnuté v tomto balení

Injekčná striekačka, prenosová ihla s filtrom alebo adaptér na injekčnú liekovku s filtrom a injekčná ihla sú potrebné na odobratie roztoku Hemlibry z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky a na jeho injekčné podanie pod kožu (pozri časť 7, „Návod na použitie“).

Injekčné striekačky

- **Injekčná striekačka s objemom 1 ml:** Priehľadná polypropylénová alebo polykarbonátová injekčná striekačka s hrotom so závitom typu Luer-lock, so stupnicou delenou po 0,01 ml **alebo**
- **Injekčná striekačka s objemom 2 až 3 ml:** Priehľadná polypropylénová alebo polykarbonátová injekčná striekačka s hrotom so závitom typu Luer-lock, so stupnicou delenou po 0,1 ml.

Poznámka: Pri použití adaptéra na injekčnú liekovku s filtrom sa majú používať injekčné striekačky s piestom s malým mŕtvym priestorom.

Prenosové zariadenia a ihly

- **Prenosová ihla s filtrom:** Ihla z nehrdzavejúcej ocele s kónusom so závitom typu Luer-lock, veľkosť 18 G, dĺžka 35 mm (1½"), obsahujúca 5 mikrometrový filter a najlepšie s tupo zrezaným hrotom **alebo**
- **Adaptér injekčnej liekovky s filtrom:** Polypropylénový so závitom typu Luer-lock, integrovaný 5 mikrometrový filter, vhodný pre hrdlo injekčnej liekovky s vonkajším priemerom 15 mm **a**
- **Injekčná ihla:** Ihla z nehrdzavejúcej ocele s kónusom so závitom typu Luer-lock, veľkosť 26 G (akceptovateľné rozmedzie 25 - 27 G), dĺžka najlepšie 9 mm (3/8") alebo maximálne 13 mm (½"), najlepšie s bezpečnostným mechanizmom ihly.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod na použitie

Prenosová ihla s filtrom (na prenos lieku z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky)



Návod na použitie

Hemlibra

Injekcia

Jednodávková injekčná liekovka/jednodávkové injekčné liekovky

Je nutné, aby ste si tento návod na použitie prečítali pred podaním injekcie Hemlibry, aby ste mu rozumeli a dodržiavali ho. Váš lekár vám musí ukázať, ako správne pripraviť injekciu, nastaviť dávku a podať injekciu Hemlibry predtým, ako ju použijete po prvýkrát. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležitá informácia:

Nepoužívajte tento návod ak na odobratie Hemlibry z injekčnej liekovky používate adaptér na injekčnú liekovku. Tento návod slúži len pri použití prenosovej ihly.

- **Nepodávajte** si injekciu vy sám ani s pomocou inej osoby, pokiaľ vám váš lekár neukázal, ako ju podať.
- Uistite sa, že na škatuľke a na označení injekčnej liekovky je uvedený názov Hemlibra.
- Pred otvorením injekčnej liekovky si prečítajte údaje na označení injekčnej liekovky, aby ste sa uistili, že máte správnu silu (t. j. koncentráciu) potrebnú na podanie vašej predpísanej dávky. Možno bude potrebné, aby ste použili viac ako 1 injekčnú liekovku, aby ste si podali správnu dávku.
- Skontrolujte dátum expirácie na škatuľke a na označení injekčnej liekovky. **Nepoužívajte** ju, ak uplynul dátum expirácie.
- **Injekčnú liekovku použite iba raz.** Po injekčnom podaní vašej dávky zlikvidujte všetku nepoužitú Hemlibru, ktorá zostala v injekčnej liekovke. Nešetrte si nepoužitý liek v injekčnej liekovke na neskoršie použitie.
- **Používajte iba injekčné striekačky, prenosové ihly a injekčné ihly, ktoré vám predpíše váš lekár.**
- **Injekčné striekačky, prenosové ihly a injekčné ihly použite iba raz. Zlikvidujte všetky použité viečka, injekčné liekovky a injekčné striekačky a ihly.**
- Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako 2 ml, budete potrebovať viac ako jednu subkutánnu injekciu Hemlibry; požiadajte svojho lekára o pokyny na podanie injekcií.
- Injekciu Hemlibry si musíte podávať iba pod kožu.

Uchovávanie injekčných liekoviek:

- Injekčnú liekovku uchováajte v chladničke (2 – 8 °C). **Neuchováajte** v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchováajte v pôvodnej škatuľke na ochranu lieku pred svetlom.
- Po vybratí z chladničky sa neotvorená injekčná liekovka môže uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) najviac 7 dní. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa neotvorené injekčné

liekovky môžu vrátiť späť do chladničky. Celková doba uchovávania mimo chladu a pri izbovej teplote nesmie byť dlhšia ako 7 dní.

- Zlikvidujte injekčné liekovky, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote viac ako 7 dní alebo ktoré boli vystavené teplotám nad 30 °C
- Injekčné liekovky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Vyberte injekčnú liekovku z chladničky 15 minút pred použitím a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu (neprevyšujúcu 30 °C) pred prípravou injekcie.
- Injekčnou liekovkou **netraste**.

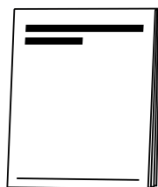
Uchovávanie injekčných ihlích a injekčných striekačiek:

- Prenosovú ihlu, injekčnú ihlu a injekčnú striekačku uchovávajte v suchu.
- Prenosovú ihlu, injekčnú ihlu a injekčnú striekačku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Skontrolovanie lieku a vašich pomôcok:

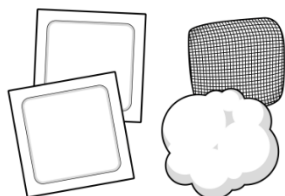
- Zhromaždíte všetky nižšie uvedené pomôcky potrebné na prípravu a podanie vašej injekcie.
- **Skontrolujte** dátum expirácie na škatuľke, na označení injekčnej liekovky a na pomôckach uvedených nižšie. **Nepoužívajte** ich, ak uplynul dátum expirácie.
- **Nepoužívajte** injekčnú liekovku, ak:
 - je liek zakalený, mútny alebo má zmenenú farbu.
 - liek obsahuje častice.
 - chýba viečko pokrývajúce zátku.
- Skontrolujte, či pomôcky nie sú poškodené. **Nepoužívajte** ich, ak javia známky poškodenia alebo ak spadli na zem.
- Položte pomôcky na čistý, dobre osvetlený, rovný pracovný povrch.

Obsiahnuté v škatuľke:

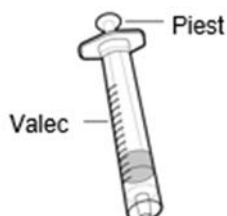


- **Injekčná liekovka obsahujúca liek**
- **Návod na použitie Hemlibry**

Neobsiahnuté v škatuľke:



- **Tampóny napustené alkoholom**
Poznámka: Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku na injekčné podanie vašej predpísanej dávky, musíte použiť nový tampón napustený alkoholom pre každú injekčnú liekovku.
- **Gázový štvorec**
- **Vatový tampón**



- **Injekčná striekačka**
- Na injekčné podanie objemu do 1 ml použite **injekčnú striekačku s objemom 1 ml**.
- Na injekčné podanie objemu medzi 1 ml a 2 ml použite injekčnú striekačku s objemom **2 ml alebo 3 ml**.
- **Poznámka:** Na dávky do 1 ml **nepoužívajte** injekčnú striekačku s objemom 2 ml alebo 3 ml.

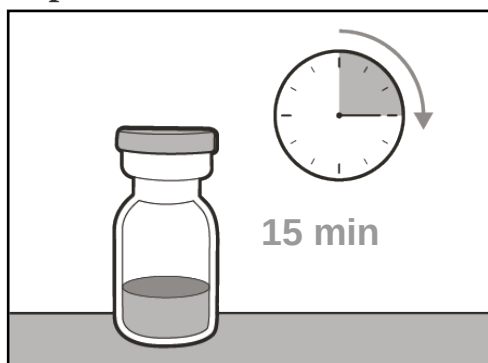


- **Prenosová ihla veľkosti 18 G s 5 mikrometrovým filtrom**
Poznámka: Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku na injekčné podanie vašej predpísanej dávky, musíte použiť novú prenosovú ihlu pre každú injekčnú liekovku.
- **Nepoužívajte** prenosovú ihlu na vpichnutie lieku.



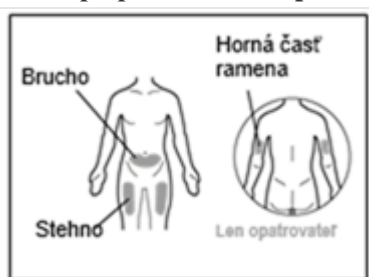
- **Injekčná ihla s bezpečnostným krytom (použitá na injekčné podanie lieku)**
- **Nepoužívajte** injekčnú ihlu na odobratie lieku z injekčnej liekovky.
- **Nádoba na likvidáciu ostrých predmetov**

Pripravte sa:



- Pred použitím nechajte injekčnú/-é liekovku/-y približne 15 minút postáť na čistom rovnom povrchu mimo priameho slnečného žiarenia, aby dosiahla/-i izbovú teplotu.
- **Nepokúšajte sa** ohriať injekčnú liekovku nijakým iným spôsobom.
- Dôkladne si **umyte ruky** mydlom a vodou.

Zvoľte si a pripravte miesto podania injekcie:



- Očistite zvolené miesto podania injekcie pomocou tampónu napusteného alkoholom.
- Nechajte kožu uschnúť počas približne 10 sekúnd.
- Pred podaním injekcie sa očisteného miesta **nedotýkajte**, nesušte ho ovievaním ani fúkaním.

Na podanie injekcie môžete použiť:

- Stehno (prednú a strednú časť).
- Oblasť brucha, okrem päťcentimetrovej oblasti v okolí pupka.
- Vonkajšiu stranu hornej časti ramena (iba v prípade, ak injekciu podáva opatrovateľ).
- Pri každej injekcii musíte použiť odlišné miesto vpichu, ktoré je aspoň 2,5 cm vzdialené od miesta vpichu použitého pri predošlej injekcii.
- **Nepodávajte si** injekciu do miest, ktoré by mohli byť vystavené tlaku opaska alebo pásu odevu.
- **Nepodávajte si** injekciu do materských znamienok, jaziev, modrín ani do miest, kde je koža citlivá, červená, stvrdnutá alebo porušená.

Príprava injekčnej striekačky na podanie injekcie:

- Po naplnení injekčnej striekačky liekom sa musí injekcia podať ihneď.
- Po odstránení vrchnáka z injekčnej ihly sa liek v injekčnej striekačke musí podať pod kožu do 5 minút.
- **Nedotýkajte sa** odkrytých ihlích ani ich nekladte na pracovný povrch po tom, ako z nich odstránite vrchnák.
- **Nepoužite** injekčnú striekačku, ak sa ihla dotkla akéhokoľvek povrchu.

Dôležitá informácia po podaní injekcie:

- **Ak v mieste vpichu uvidíte kvapky krvi, na miesto vpichu môžete na aspoň 10 sekúnd pritlačiť sterilný vatový tampón alebo gázový štvorec, pokiaľ sa krvácanie nezastaví.**
- Ak sa vám vytvorí krvná podliatina (malá oblasť krvácania pod kožou), na postihnuté miesto si tiež môžete jemne pritlačiť vrecko s ľadom. Ak sa krvácanie nezastaví, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
- Po podaní injekcie miesto vpichu **nemasírujte**.

Likvidácia lieku a pomôcok:

Dôležité: Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajte mimo dosahu detí.

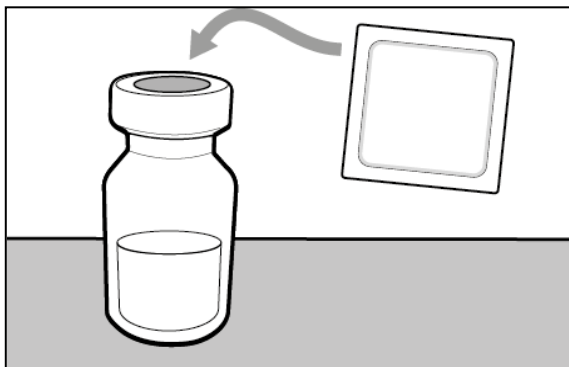
- **Vyhodzte všetky použité vrchnáky, injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na ostré predmety alebo do nádoby odolnej proti prepichnutiu.**
- Vložte použité ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití. **Nelikvidujte** samostatné vrchnáky, injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky domovým odpadom.
- Ak nemáte nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu používanú v domácnosti, ktorá:
 - je vyrobená z vysoko odolného plastu.
 - sa dá uzatvoriť tesne priliehajúcim viečkom odolným proti prepichnutiu, ktorý neumožňuje, aby sa ostré predmety dostali von z nádoby.
 - stojí rovno a stabilne počas používania.
 - je odolná proti úniku tekutín.
 - je riadne označená varovaním, že vo vnútri nádoby sa nachádza nebezpečný odpad.
- Keď bude vaša nádoba na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, bude potrebné, aby ste dodržali miestne predpisy na správnu likvidáciu nádoby na ostré predmety.
- Nelikvidujte použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov domovým odpadom, pokiaľ vám to nepovoľujú miestne predpisy. Nerecyklujte použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.

1. PRÍPRAVA

1. krok. Odstráňte viečko z injekčnej liekovky a očistite vrchnú časť zátky

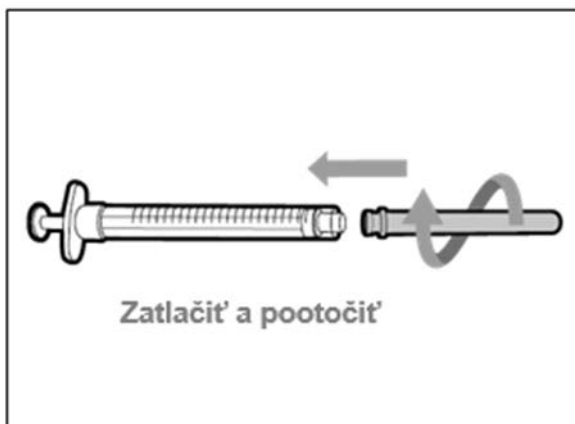


- Snímte viečko z injekčnej/-ých liekovky/-iek.
- Vyhod'te viečko/-a injekčnej/-ých liekovky/-iek do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

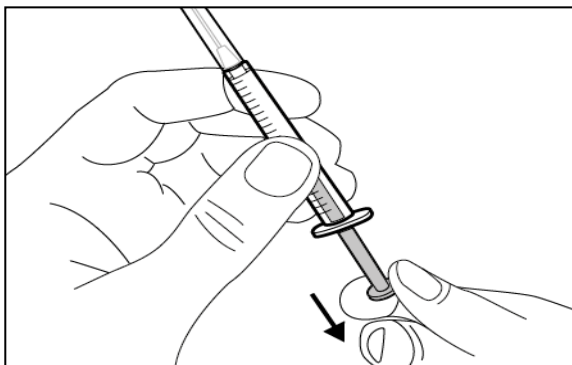


- Očistite vrchnú časť zátky injekčnej/-ých liekovky/-iek tampónom napusteným alkoholom.

2. krok. Pripojte prenosovú ihlu s filtrom k injekčnej striekačke

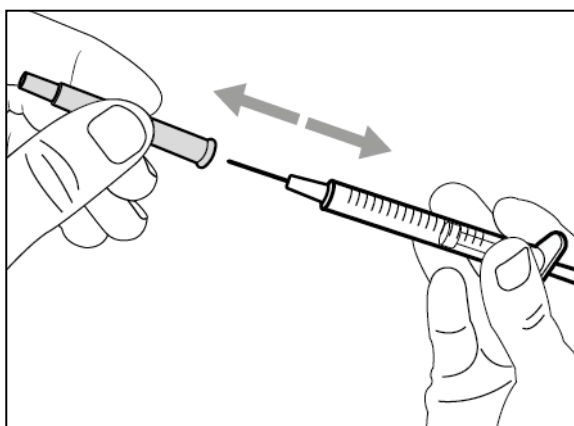


- **Zatlačte prenosovú ihlu s filtrom na injekčnú striekačku a pootočte ju v smere hodinových ručičiek, až kým nebude pripojená na doraz.**



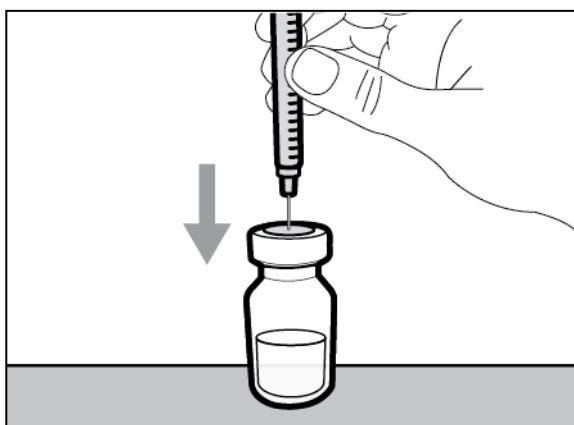
- Pomaly ťahajte piest a nasajte do injekčnej striekačky objem vzduchu rovnajúci sa vašej predpísanej dávke.

3. krok. Odstráňte vrchnák z prenosovej ihly

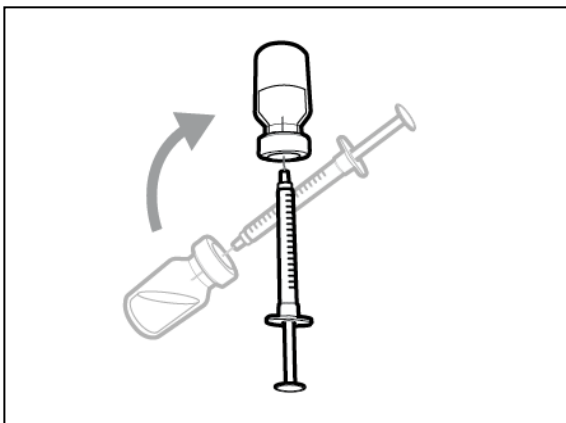


- Držte injekčnú striekačku za valec tak, aby prenosová ihla smerovala nahor.
- Opatrne potiahnite vrchnák prenosovej ihly v priamom smere a preč od vášho tela. **Vrchnák nevyhodíte. Položte vrchnák prenosovej ihly na čistý rovný povrch.** Bude potrebné, aby ste vrchnák dali späť na prenosovú ihlu po prenesení lieku.
- **Nedotknite sa** hrotu ihly ani ihlu nepoložte na pracovný povrch po tom, ako ste z nej odstránili vrchnák.

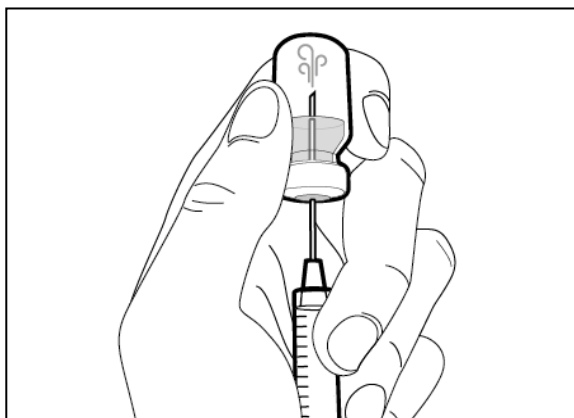
4. krok. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky



- Injekčnú liekovku nechajte postavenú na rovnom pracovnom povrchu a zasuňte prenosovú ihlu pripojenú k injekčnej striekačke priamo **do stredu** zátky injekčnej liekovky.

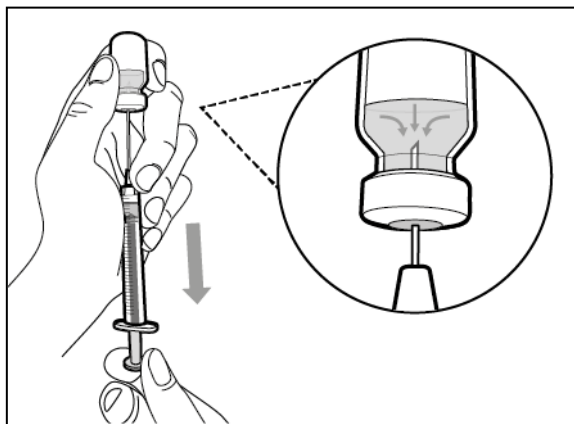


- Nechajte ihlu v injekčnej liekovke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.



- S ihlou smerujúcou nahor zatlačte piest, aby ste vstrekli vzduch z injekčnej striekačky **nad hladinu lieku.**
- Prstom stále tlačte na piest injekčnej striekačky.
- **Nevstrekajte** vzduch do lieku, pretože by sa mohli vytvoriť vzduchové bublinky alebo pena v lieku.

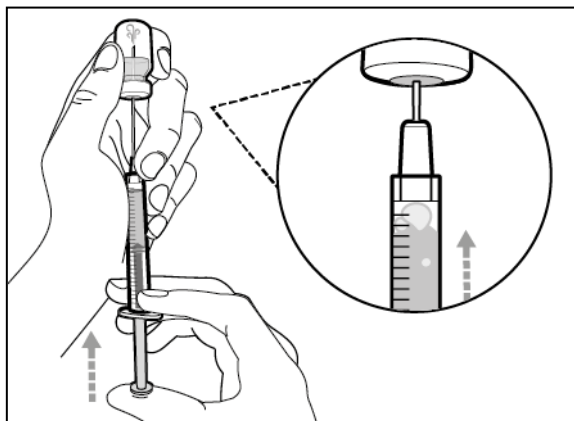
5. krok. Preneste liek do injekčnej striekačky



- Posuňte hrot ihly smerom nadol tak, aby bol **ponorený v lieku.**
- S injekčnou striekačkou smerujúcou nahor pomaly potiahnite piest, aby ste **naplnili injekčnú striekačku** väčším množstvom **lieku**, ako je potrebné na vašu predpísanú dávku.
- **Pevne držte piest**, aby ste sa uistili, že sa nevťahne späť.
- Dávajte si pozor, aby ste piest nevytiahli z injekčnej striekačky.

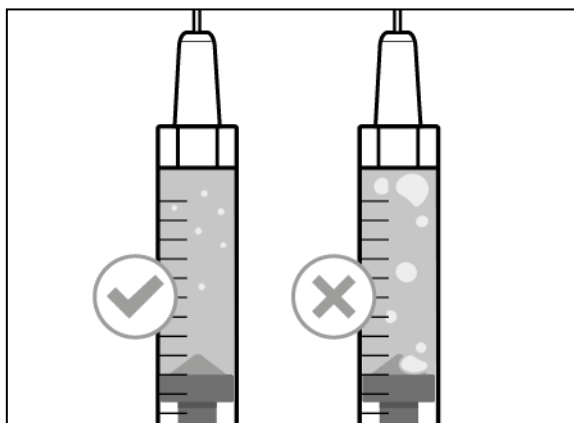
Dôležité: Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako objem lieku v injekčnej liekovke, **odoberte všetok liek** a následne prejdite na časť „Kombinovanie obsahu injekčných liekoviek“.

6. krok. Odstráňte vzduchové bublinky



- Nechajte ihlu v injekčnej liekovke a skontrolujte injekčnú striekačku na prítomnosť väčších vzduchových bubliniek. Veľké vzduchové bublinky môžu zmenšiť podanú dávku.

- **Odstráňte väčšie vzduchové bublinky** tak, že budete prstami jemne **poklepkávať** na valec injekčnej striekačky, až kým sa bublinky nepresunú do vrchnej časti injekčnej striekačky. Posuňte hrot ihly **nad hladinu lieku** a pomaly zatlačte piest, aby ste vzduchové bublinky vytlačili z injekčnej striekačky.



- Ak sa teraz objem lieku v injekčnej striekačke rovná alebo je menší ako vaša predpísaná dávka, posuňte hrot ihly **pod hladinu lieku** a pomaly **táhnajte** piest nadol, až kým nebude objem lieku **väčší** ako je potrebné na vašu **predpísanú dávku**.

- Dávajte si pozor, aby ste piest nevytiahli z injekčnej striekačky.

- Opakujte kroky uvedené vyššie, až kým neodstránite väčšie vzduchové bublinky.

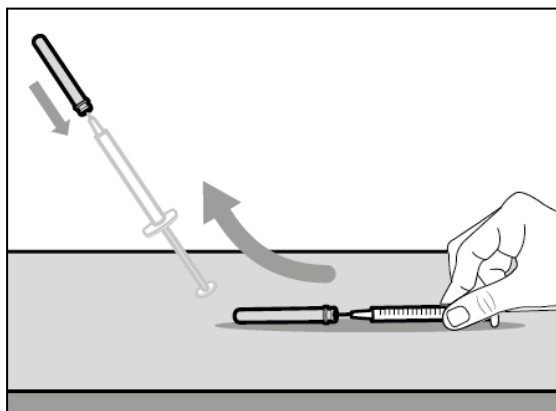
Poznámka: Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte dostatok lieku na podanie celej dávky predtým, ako prejdete k ďalšiemu kroku. Ak sa vám nedá odobrať všetok liek, obráťte injekčnú liekovku dnom nadol, aby ste dosiahli na zvyšný objem.



Nepoužite prenosovú ihlu na vpichnutie lieku, pretože by to mohlo spôsobiť bolesť a krvácanie.

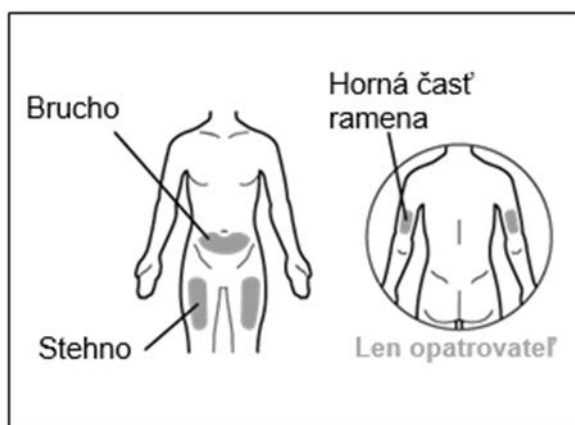
2. PODANIE INJEKCIE

7. krok. Dajte vrchnák späť na prenosový ihlu



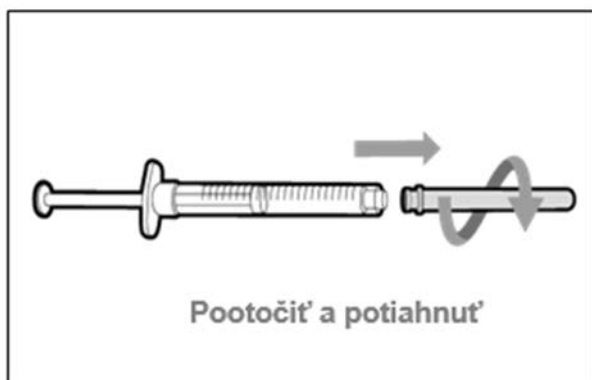
- Vytiahnite prenosovú ihlu z injekčnej liekovky.
- **Jednou rukou zasuňte** prenosovú ihlu do vrchnáka a **naberte ho ňou dohora**, aby ste zakryli ihlu.
- Keď je ihla zakrytá, **jednou rukou** zatlačte vrchnák prenosovej ihly na injekčnú striekačku na doraz, aby ste zabránili náhodnému poraneniu sa ihlou.

8. krok. Očistite miesto podania injekcie



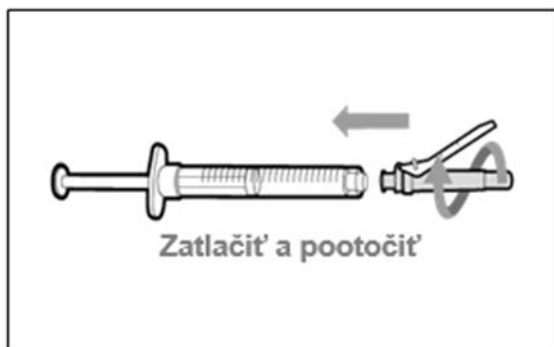
- Zvoľte si miesto podania injekcie a **očistite** ho tampónom napusteným alkoholom.

9. krok. Odstráňte použitú prenosovú ihlu z injekčnej striekačky



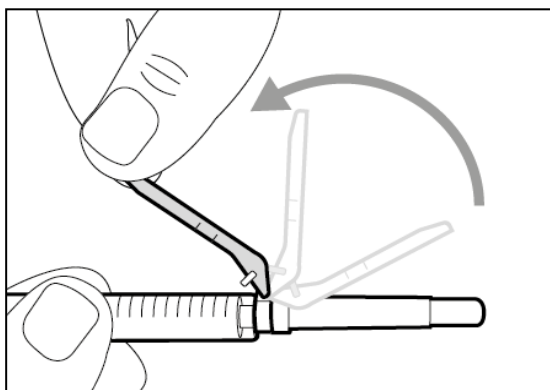
- Odstráňte použitú prenosovú ihlu z injekčnej striekačky tak, že ju pootočíte proti smeru hodinových ručičiek a jemne potiahnete.
- Vyhod'te použitú prenosovú ihlu do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

10. krok. Pripojte injekčnú ihlu k injekčnej striekačke



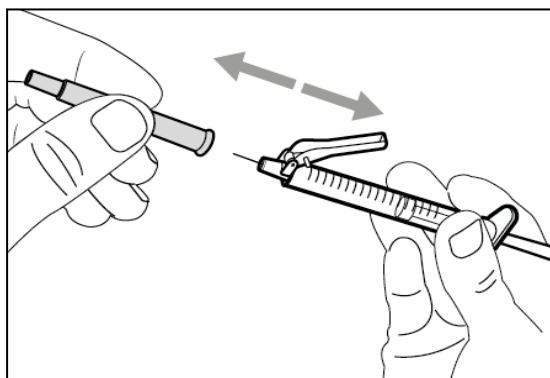
- Zatláčajte injekčnú ihlu na injekčnú striekačku a pootočte ju v smere hodinových ručičiek, až kým nebude pripojená na doraz.

11. krok. Posuňte bezpečnostný kryt



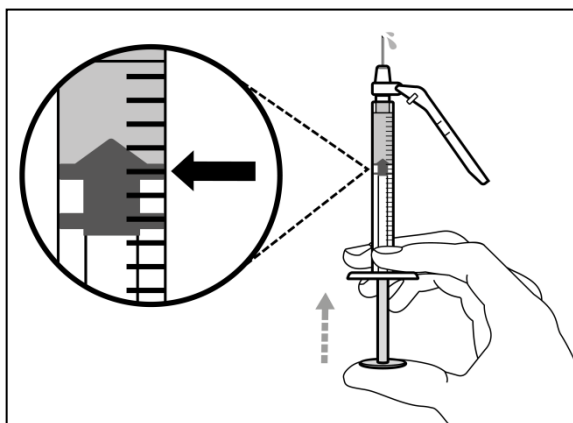
- Posuňte bezpečnostný kryt preč od ihly a **smerom** k valcu injekčnej striekačky.

12. krok. Odstráňte vrchnák z injekčnej ihly



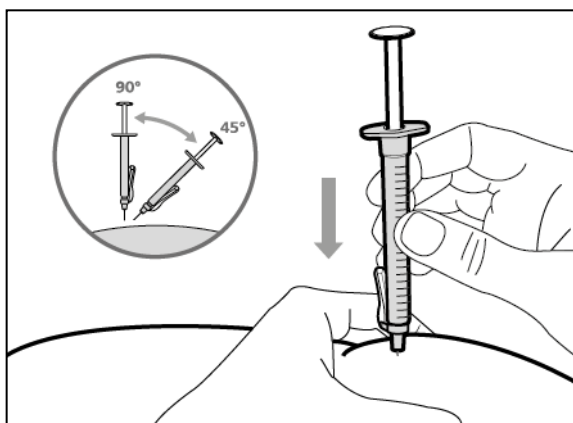
- **Opatrne** potiahnite vrchnák injekčnej ihly smerom od injekčnej striekačky.
- Vyhod'te vrchnák do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- **Nedotknite** sa hrotu ihly ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu.
- Po odstránení vrchnáka z injekčnej ihly sa liek v injekčnej striekačke musí vpichnúť do 5 minút.

13. krok. Nastavte piest na predpísanú dávku



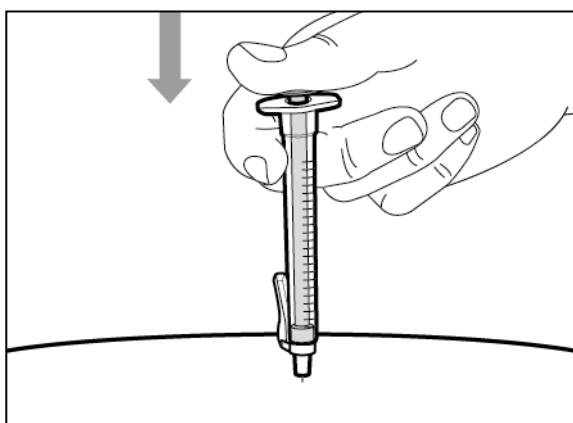
- Držte injekčnú striekačku ihlou smerom hore a pomaly zatlačte piest tak, aby ste nastavili vašu predpísanú dávku.
- **Skontrolujte vašu dávku** a uistite sa, že horný okraj piestu je zarovno s ryskou na injekčnej striekačke, ktorá zodpovedá vašej predpísanej dávke.

14. krok. Subkutánne (pod kožu) podanie injekcie



- Stlačte kožu a vytvorte kožnú riasu na zvolenom mieste podania injekcie a rýchlym a ráznym pohybom do nej zaveďte ihlu v celej dĺžke pod **45 ° až 90 ° uhlom**. Počas zavádzania ihly **nedržte** piest, ani naň **netlačte**.
- Držte injekčnú striekačku v rovnakej polohe a pustite stlačenú kožu.

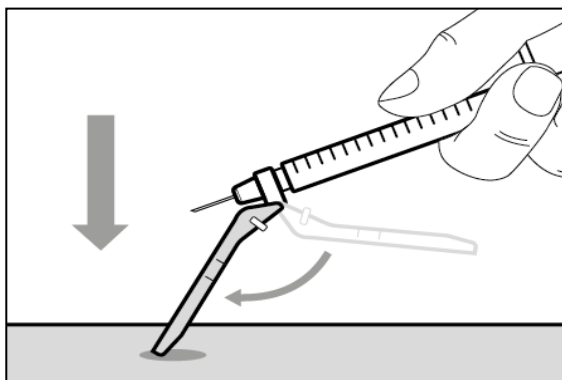
15. krok. Vpichnutie lieku



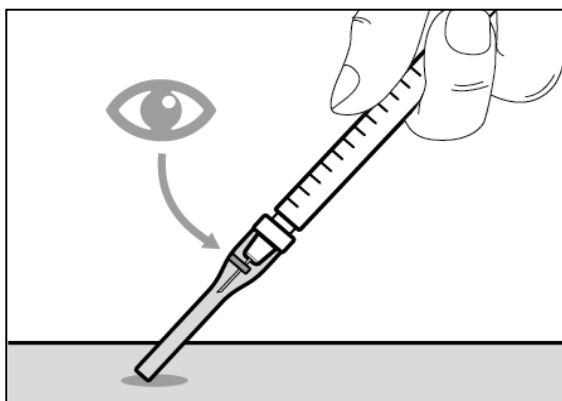
- Pomaly vpichnete všetok liek jemným zatlačením piesta až úplne nadol.
- Vytiahnite ihlu z miesta vpichu pod rovnakým uhlom, pod akým bola zavedená.

3. LIKVIDÁCIA

16. krok. Zakryte ihlu bezpečnostným krytom

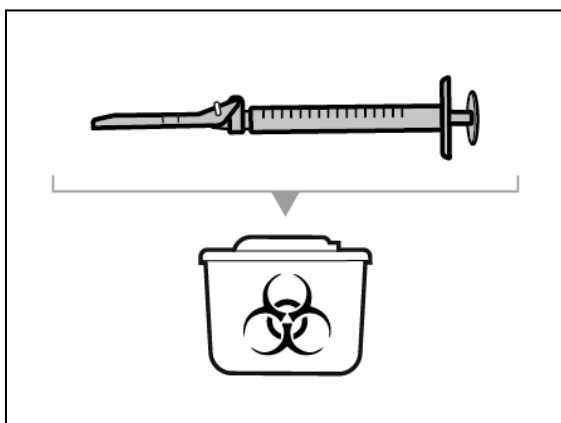


- Posuňte bezpečnostný kryt dopredu o 90 ° smerom od valca injekčnej striekačky.
- **Držte injekčnú striekačku jednou rukou a pevným, rýchlym pohybom zatlačte bezpečnostný kryt oproti rovnému povrchu, až kým nezačujete „kliknutie“.**



- Ak nezačujete kliknutie, pozrite sa, či je ihla úplne zakrytá bezpečnostným krytom.
- Po celý čas majte prsty za bezpečnostným krytom a mimo ihly.
- Injekčnú ihlu **neodpojte**.

17. krok. Zlikvidujte injekčnú striekačku a ihlu.

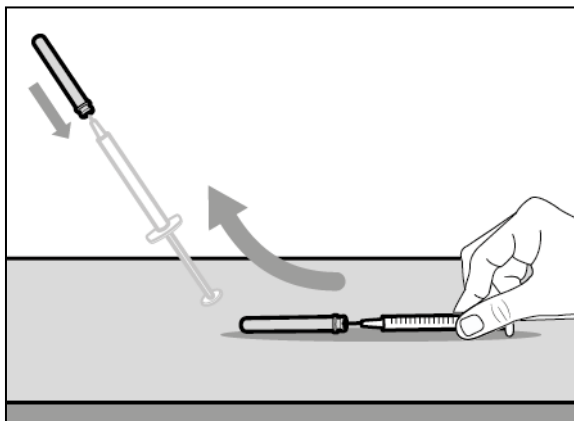


- Vložte **vaše** použité ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití. Ďalšie informácie si pozrite v časti „Likvidácia lieku a pomôcok“.
- **Nepokúšajte** sa odstrániť použitú injekčnú ihlu z použitej injekčnej striekačky.
- **Nedávajte vrchnák späť** na injekčnú ihlu.
- **Dôležité:** Nádoby na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajúte mimo dosahu detí.
- Vyhod'te použité vrchnáky, injekčné liekovky/adaptéry injekčnej liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

Kombinovanie obsahu injekčných liekoviek

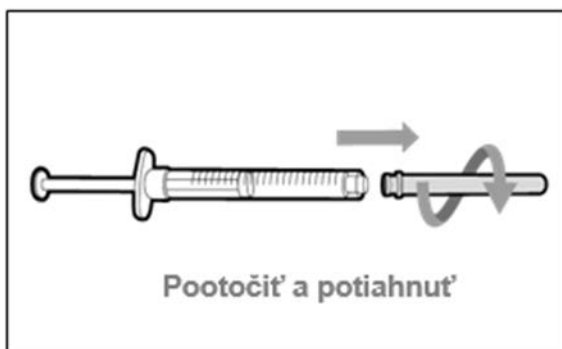
Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku, aby ste pripravili celú predpísanú dávku, po odobratí lieku z prvej injekčnej liekovky podľa kroku 5 sa riadte týmito krokmi. Musíte použiť novú prenosovú ihlu na každú injekčnú liekovku.

Krok A. Dajte vrchnák späť na prenosovú ihlu



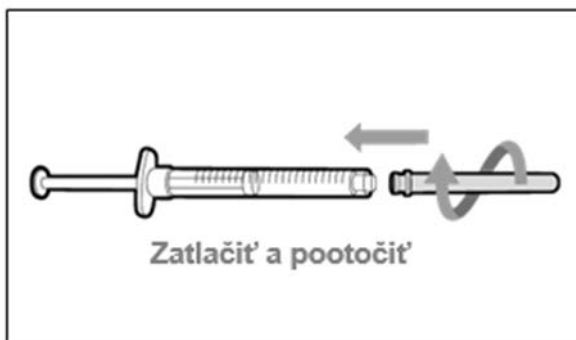
- Vytiahnite prenosovú ihlu z prvej injekčnej liekovky.
- **Jednou rukou** zasunúte prenosovú ihlu do vrchnáka a **naberte ho ňou dohora**, aby ste zakryli ihlu.
- Keď je ihla zakrytá, **jednou rukou** zatlačte vrchnák prenosovej ihly na injekčnú striekačku na doraz, aby ste zabránili náhodnému poraneniu sa ihlou.

Krok B. Odstráňte použitú prenosovú ihlu z injekčnej striekačky



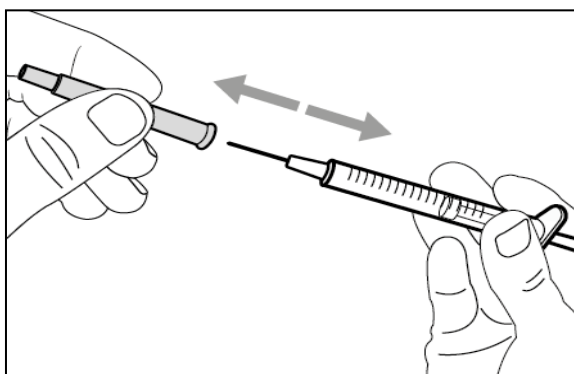
- Odstráňte použitú prenosovú ihlu z injekčnej striekačky tak, že ju pootočíte proti smeru hodinových ručičiek a jemne potiahnete.
- Vyhod'te použitú prenosovú ihlu do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

Krok C. Pripojte novú prenosovú ihlu s filtrom k injekčnej striekačke



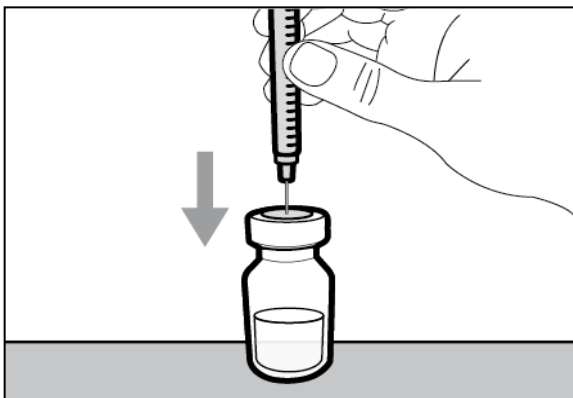
- Zatlačte **novú** prenosovú ihlu na injekčnú striekačku a pootočte ju v smere hodinových ručičiek, až kým nebude pripojená na doraz.
- Pomaly ťahajte piest a nasajte do injekčnej striekačky trochu vzduchu.

Krok D. Odstráňte vrchnák z prenosovej ihly

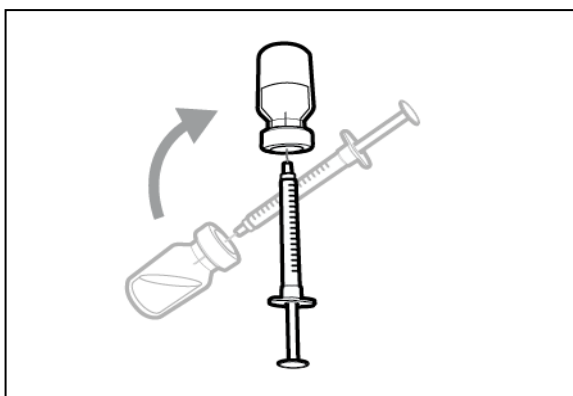


- Držte injekčnú striekačku za valec tak, aby prenosová ihla smerovala nahor.
- Opatrne potiahnite vrchnák prenosovej ihly v priamom smere a preč od vášho tela. **Vrchnák nevyhodíte.** Bude potrebné, aby ste vrchnák dali späť na prenosovú ihlu po prenose lieku.
- **Nedotknite sa hrotu ihly.**

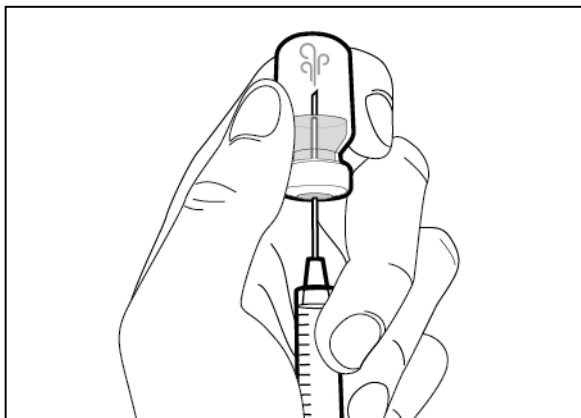
Krok E. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky



- Novú injekčnú liekovku nechajte postavenú na rovnom pracovnom povrchu a zasuňte novú prenosovú ihlu pripojenú k injekčnej striekačke priamo do **stred**u zátky injekčnej liekovky.

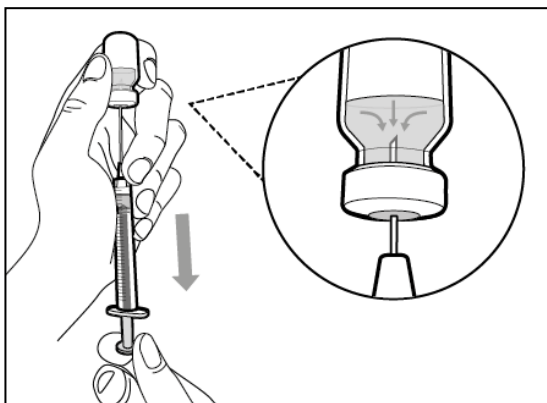


- Nechajte prenosovú ihlu v injekčnej liekovke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.



- S ihlou smerujúcou nahor vstreknite vzduch z injekčnej striekačky **nad hladinu lieku**.
- Prstom stále tlačte na piest injekčnej striekačky.
- **Nevstreknite** vzduch do lieku, pretože by sa mohli vytvoriť vzduchové bublinky alebo pena v lieku.

Krok F. Preneste liek do injekčnej striekačky



- Posuňte hrot ihly smerom nadol tak, aby bol **ponorený v lieku**.
- S injekčnou striekačkou smerujúcou nahor pomaly potiahnite piest, aby ste **naplnili injekčnú striekačku** väčším množstvom **lieku**, ako je potrebné na vašu predpísanú dávku.
- **Pevne držte piest**, aby ste sa uistili, že sa nevtiahne späť.
- Dávajte si pozor, aby ste piest nevytiahli z injekčnej striekačky.

Poznámka: Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte dostatok lieku na podanie celej dávky predtým, ako prejdete k ďalšiemu kroku. Ak sa vám nedá odobrať všetok liek, obráťte injekčnú liekovku dnom nadol, aby ste dosiahli na zvyšný objem.



Nepoužite prenosovú ihlu na vpichnutie lieku, pretože by to mohlo spôsobiť bolesť a krvácanie.

Zopakujte kroky A až F pri každej ďalšej injekčnej liekovke, až kým neodoberiete väčší objem lieku ako je potrebný pre vašu predpísanú dávku.
Po jeho odobratí nechajte prenosovú ihlu zasunutú v injekčnej liekovke a vráťte sa k 6. kroku „Odstráňte vzduchové bublinky“. Potom pokračujte vo zvyšných krokoch.

Adaptér na injekčnú liekovku s filtrom
Na výber
(na prenos lieku z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky)



Návod na použitie
Hemlibra
Injekcia
Jednodávková injekčná liekovka/jednodávkové injekčné liekovky

Je nutné, aby ste si tento návod na použitie prečítali pred podaním injekcie Hemlibry, aby ste mu rozumeli a dodržiavali ho. Váš lekár vám musí ukázať, ako správne pripraviť injekciu, nastaviť dávku a podať injekciu Hemlibry predtým, ako ju použijete po prvýkrát. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležitá informácia:

Nepoužívajte tento návod ak na odobratie Hemlibry z injekčnej liekovky používate prenosový ihlu. Tento návod slúži len pri použití adaptéra na injekčnú liekovku.

- **Nepodávajte** si injekciu vy sám ani s pomocou inej osoby, pokiaľ vám váš lekár neukázal, ako ju podať.
- Uistite sa, že na škatuľke a na označení injekčnej liekovky je uvedený názov Hemlibra.
- Pred otvorením injekčnej liekovky si prečítajte údaje na označení injekčnej liekovky, aby ste sa uistili, že máte správnu silu (t. j. koncentráciu) potrebnú na podanie vašej predpísanej dávky. Možno bude potrebné, aby ste použili viac ako 1 injekčnú liekovku, aby ste si podali správnu dávku.
- Skontrolujte dátum expirácie na škatuľke a na označení injekčnej liekovky. **Nepoužívajte** ju, ak uplynul dátum expirácie.
- **Injekčnú liekovku použite iba raz.** Po injekčnom podaní vašej dávky zlikvidujte všetku nepoužitú Hemlibru, ktorá zostala v injekčnej liekovke. Nešetrte si nepoužitý liek v injekčnej liekovke na neskoršie použitie.
- **Používajte iba injekčné striekačky, adaptéry na injekčnú liekovku a injekčné ihly, ktoré vám predpíše váš lekár.**
- **Injekčné striekačky, adaptéry na injekčnú liekovku a injekčné ihly použite iba raz. Zlikvidujte všetky použité viečka, injekčné liekovky, injekčné striekačky a ihly.**
- Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako 2 ml, budete potrebovať viac ako jednu subkutánnu injekciu Hemlibry; požiadať svojho lekára o pokyny na podanie injekcií.
- Injekciu Hemlibry si musíte podávať iba pod kožu.

Uchovávanie injekčných liekoviek:

- Injekčnú liekovku uchovávajte v chladničke (2 – 8 °C). **Neuchovávajte** v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu lieku pre svetlom.
- Po vybratí z chladničky sa neotvorená injekčná liekovka môže uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) najviac 7 dní. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa neotvorené injekčné liekovky môžu vrátiť späť do chladničky. Celková doba uchovávania mimo chladu a pri izbovej teplote nesmie byť dlhšia ako 7 dní.
- Zlikvidujte injekčné liekovky, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote viac ako 7 dní alebo ktoré boli vystavené teplotám nad 30 °C.
- Injekčné liekovky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Vyberte injekčnú liekovku z chladničky 15 minút pred použitím a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu (neprevyšujúcu 30 °C) pred prípravou injekcie.
- Injekčnou liekovkou **netraste**.

Uchovávanie adaptérov na injekčné liekovky, injekčných ihlích a injekčných striekačiek:

- Adaptér na injekčnú liekovku, injekčnú ihlu a injekčnú striekačku uchovávajte v suchu.
- Adaptér na injekčnú liekovku, injekčnú ihlu a injekčnú striekačku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

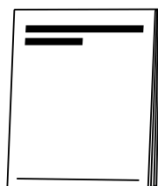
Skontrolovanie lieku a vašich pomôcok:

- Zhromaždite všetky nižšie uvedené pomôcky potrebné na prípravu a podanie vašej injekcie.
- **Skontrolujte** dátum expirácie na škatuľke, na označení injekčnej liekovky a na pomôckach uvedených nižšie. **Nepoužívajte** ich, ak uplynul dátum expirácie.
- **Nepoužívajte** injekčnú liekovku, ak:
 - je liek zakalený, mútny alebo má zmenenú farbu.
 - liek obsahuje častice.
 - chýba viečko pokrývajúce zátku.
- Skontrolujte, či pomôcky nie sú poškodené. **Nepoužívajte** ich, ak javia známky poškodenia alebo ak spadli na zem.
- Položte pomôcky na čistý, dobre osvetlený, rovný pracovný povrch.

Obsiahnuté v škatuľke:

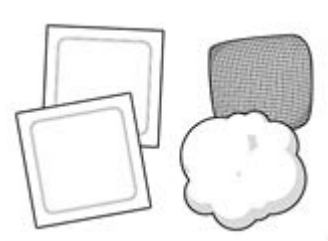


- Injekčná liekovka obsahujúca liek



- Návod na použitie Hemlibry

Neobsiahnuté v škatuľke:



- Tampóny napustené alkoholom
Poznámka: Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku na injekčné podanie vašej predpísanej dávky, musíte použiť nový tampón napustený alkoholom pre každú injekčnú liekovku.

- Gázový štvorec
- Vatový tampón



- Adaptér na injekčnú liekovku s filtrom (Má sa pridať na vrch injekčnej liekovky).

Poznámka: Používa sa na odobratie lieku z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky. Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku na injekčné podanie vašej predpísanej dávky, musíte použiť nový adaptér na každú injekčnú liekovku.

- ⚠ Nevkladajte injekčnú ihlu do adaptéra na injekčnú liekovku.



- Injekčná striekačka s piestom s malým mŕtvym priestorom

Dôležité:

- Na injekčné podanie objemu do 1 ml použite **injekčnú striekačku s malým mŕtvym priestorom s objemom 1 ml.**
- Na injekčné podanie objemu nad 1 ml použite **injekčné striekačky s malým mŕtvym priestorom s objemom 2 ml alebo 3 ml.**

Poznámka: Na dávky do 1 ml **nepoužívajte** injekčné striekačky s malým mŕtvym priestorom

s objemom 2 ml alebo 3 ml.

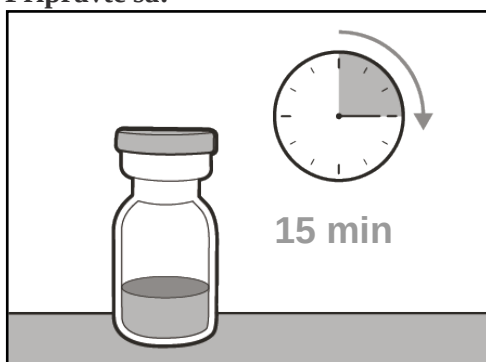


- **Injekčná ihla s bezpečnostným krytom (použitá na vpichnutie lieku)**
- **Nevkladajte** injekčnú ihlu do adaptéra na injekčnú liekovku ani ju nepoužívajte na odobratie lieku z injekčnej liekovky.



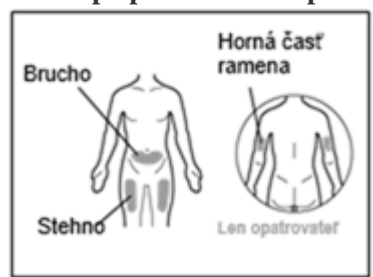
- **Nádoba na likvidáciu ostrých predmetov**

Pripravte sa:



- Pred použitím nechajte injekčnú/-é liekovku/-y približne 15 minút postáť na čistom rovnom povrchu mimo priameho slnečného žiarenia, aby dosiahla/-i izbovú teplotu.
- **Nepokúšajte sa** ohriať injekčnú liekovku nijakým iným spôsobom.
- Dôkladne si **umyte ruky** mydlom a vodou.

Zvoľte si a pripravte miesto podania injekcie:



- Očistite zvolené miesto podania injekcie pomocou tampónu napusteného alkoholom.
- Nechajte kožu uschnúť počas približne 10 sekúnd.
- Pred podaním injekcie sa očisteného miesta **nedotýkajte**, nesušte ho ovievaním ani fúkaním.

Na podanie injekcie môžete použiť:

- Stehno (prednú a strednú časť).
- Oblasť brucha, okrem päťcentimetrovej oblasti v okolí pupka.
- Vonkajšiu stranu hornej časti ramena (iba v prípade, ak injekciu podáva opatrovateľ).
- Pri každej injekcii musíte použiť odlišné miesto vpichu, ktoré je aspoň 2,5 cm vzdialené od miesta vpichu použitého pri predošlej injekcii.
- **Nepodávajte** si injekciu do miest, ktoré by mohli byť vystavené tlaku opaska alebo pásu odevu.
- **Nepodávajte** si injekciu do materských znamienok, jaziev, modrín ani do miest, kde je koža citlivá, červená, stvrdnutá alebo porušená.

Príprava injekčnej striekačky na podanie injekcie:

- Po naplnení injekčnej striekačky liekom sa musí injekcia podať ihneď.
- Po odstránení vrchnáka z injekčnej ihly sa liek v injekčnej striekačke musí podať pod kožu do 5 minút.
- **Nedotýkajte sa** odkrytých ihlích ani ich nekladte na pracovný povrch po tom, ako z nich odstránite vrchnák.
- **Nepoužite** injekčnú striekačku, ak sa ihla dotkla akéhokoľvek povrchu.

Dôležitá informácia po podaní injekcie:

- Ak v mieste vpichu uvidíte kvapky krvi, na miesto vpichu môžete na aspoň 10 sekúnd pritlačiť sterilný vatový tampón alebo gázový štvorec, pokiaľ sa krvácanie nezastaví.
- Ak sa vám vytvorí krvná podliatina (malá oblasť krvácania pod kožou), na postihnuté miesto si tiež môžete jemne pritlačiť vrecko s ľadom. Ak sa krvácanie nezastaví, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
- Po podaní injekcie miesto vpichu **nemasírujte**.

Likvidácia lieku a pomôcok:

Dôležité: Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajte mimo dosahu detí.

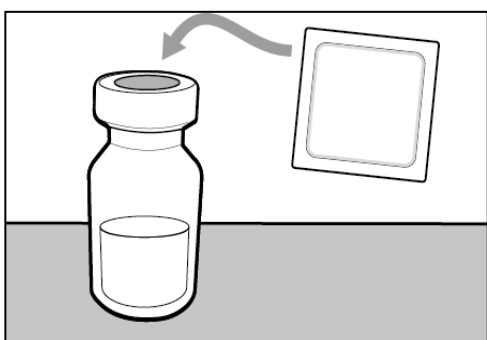
- Vyhodte všetky použité vrchnáky, injekčné liekovky, adaptéry na injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na ostré predmety alebo do nádoby odolnej proti prepichnutiu.
- Vložte použité adaptéry na injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití. **Nelikvidujte** samostatné vrchnáky, injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky domovým odpadom.
- Ak nemáte nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu používanú v domácnosti, ktorá:
 - je vyrobená z vysoko odolného plastu.
 - sa dá uzatvoriť tesne priliehajúcim viečkom odolným proti prepichnutiu, ktorý neumožňuje, aby sa ostré predmety dostali von z nádoby.
 - stojí rovno a stabilne počas používania.
 - je odolná proti úniku tekutín.
 - je riadne označená varovaním, že vo vnútri nádoby sa nachádza nebezpečný odpad.
- Keď bude vaša nádobu na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, bude potrebné, aby ste dodržali miestne predpisy na správnu likvidáciu nádoby na ostré predmety.
- **Nelikvidujte** použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov domovým odpadom, pokiaľ vám to nepovoľujú miestne predpisy. Nerecykľujte použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.

1. PRÍPRAVA

1. krok. Odstráňte viečko z injekčnej liekovky a očistite vrchnú časť zátky

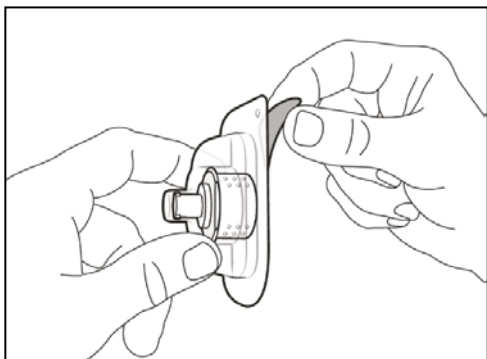


- Snímte viečko z injekčnej/-ých liekovky/-iek.
- Vyhod'te viečko/-a injekčnej/-ých liekovky/-iek do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

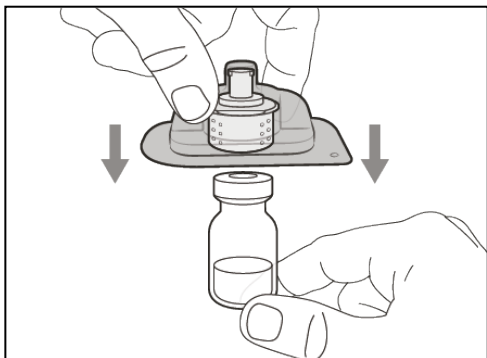


- Očistite vrchnú časť zátky injekčnej/-ých liekovky/-iek tampónom napusteným alkoholom.

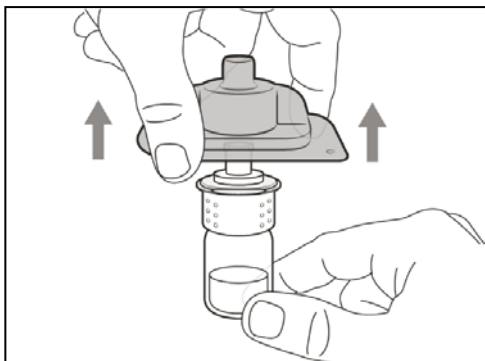
2. krok. Pripojte adaptér na injekčnú liekovku k injekčnej liekovke



- Stiahnite zadnú časť aby ste otvorili blistrové balenie.
- ⚠ **Neodstraňujte** adaptér injekčnej liekovky z priehľadného plastového blistrového balenia.

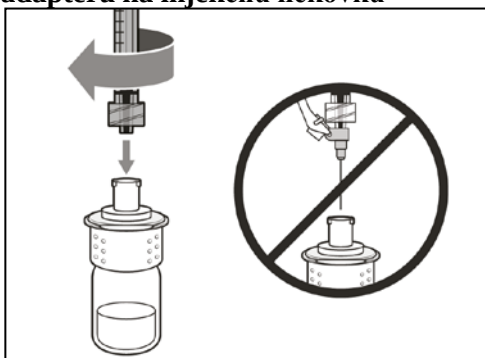


- Pevne zatlačte plastový blistrový obal s adaptérom na injekčnú liekovku na novú injekčnú liekovku, až kým nezačujete „kliknutie“.



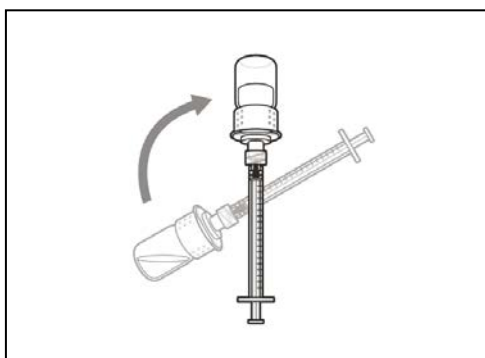
- Odstráňte a zlikvidujte plastový blistrový obal.
- **Nedotýkajte sa** hrotu adaptéra na injekčnú liekovku.

3.krok. Pripojte injekčnú striekačku k adaptéru na injekčnú liekovku

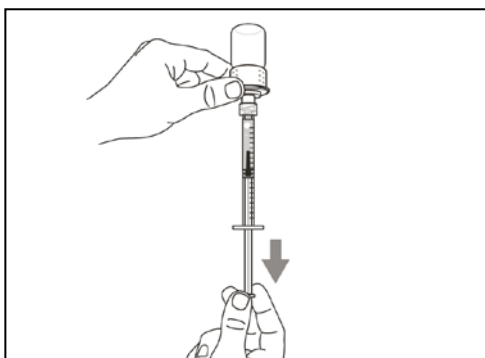


- Odstráňte vrchnák injekčnej striekačky (ak je to potrebné).
- **Zatlačte a pootočte** injekčnú striekačku **v smere hodinových ručičiek** na adaptér injekčnej liekovky až kým nebude pripojená na doraz.

4. krok. Preneste liek do injekčnej striekačky



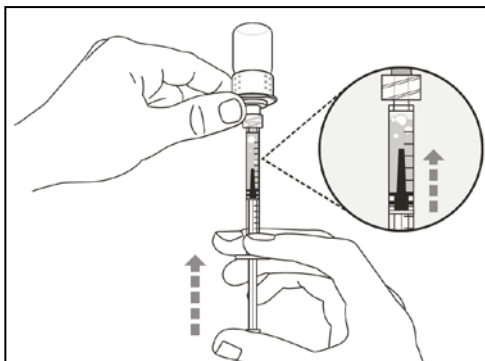
- Nechajte adaptér na injekčnú liekovku pripojený k injekčnej striekačke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.



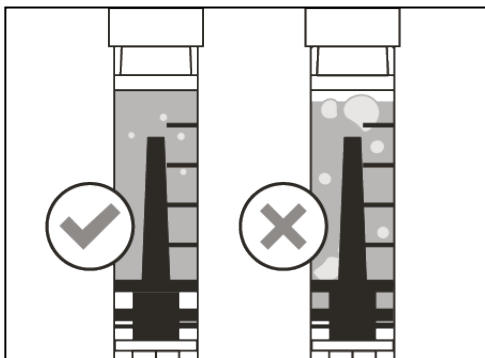
- S injekčnou striekačkou smerujúcou nahor pomaly potiahnite piest, aby ste **naplnili injekčnú striekačku** väčším množstvom **lieku**, ako je potrebné na vašu predpísanú dávku.
- **Pevne držte piest**, aby ste sa uistili, že sa nevtiahne späť.
- Dávajte si pozor, aby ste piest nevyťahli z injekčnej striekačky.

Dôležité: Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako objem Hemlibry v injekčnej liekovke , **odoberte všetok liek** a následne prejdite na časť „**Kombinovanie obsahu injekčných liekoviek**“.

5 krok. Odstráňte vzduchové bublinky



- Nechajte injekčnú liekovku pripojenú k injekčnej striekačke a **skontrolujte injekčnú striekačku na prítomnosť väčších vzduchových bubliniek**. Veľké vzduchové bublinky môžu zmenšiť podanú dávku.

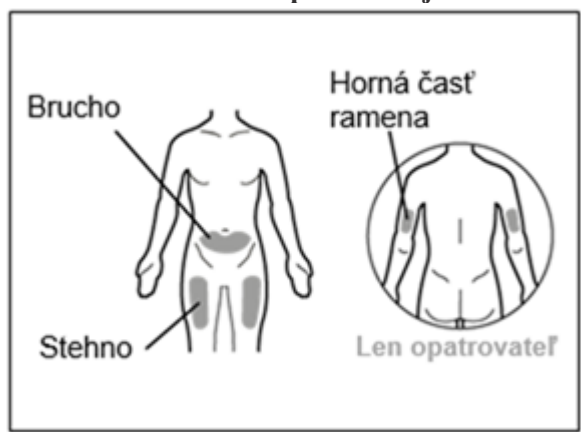


- **Odstráňte väčšie vzduchové bublinky** tak, že budete prstami jemne **poklepkávať** na valec injekčnej striekačky, až kým sa bublinky nepresunú do vrchnej časti injekčnej striekačky. **Pomaly zatlačte píst**, aby ste vzduchové bublinky vytlačili z injekčnej striekačky.
- Ak sa teraz objem lieku v injekčnej striekačke rovná alebo je menší ako vaša predpísaná dávka, pomaly **táhajte** píst, až kým nebude objem lieku **väčší** ako je potrebné na vašu **predpísanú dávku**.
- Dávajte si pozor, aby ste píst nevytiahli z injekčnej striekačky.
- Opakujte kroky uvedené vyššie, až kým neodstránite väčšie vzduchové bublinky.

Poznámka: Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte dostatok lieku na podanie celej dávky predtým, ako prejdete k ďalšiemu kroku.

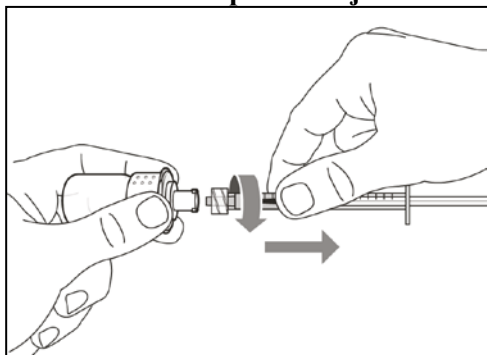
2. PODANIE INJEKCIE

6. krok Očistite miesto podania injekcie



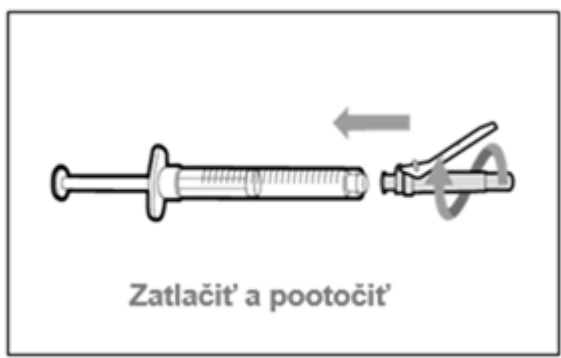
- Zvoľte si miesto podania injekcie a **očistite** ho tampónom napusteným alkoholom.

7. krok Odstráňte adaptér na injekčnú liekovku z injekčnej striekačky



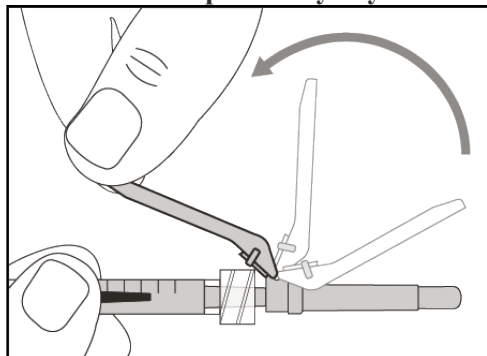
- Odstráňte adaptér na injekčnú liekovku z injekčnej striekačky tak, že ju pootočíte proti smeru hodinových ručičiek a jemne potiahnete.
- Vyhod'te použitú injekčnú liekovku/adaptér na injekčnú liekovku do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

8 krok. Pripojte injekčnú ihlu k injekčnej striekačke



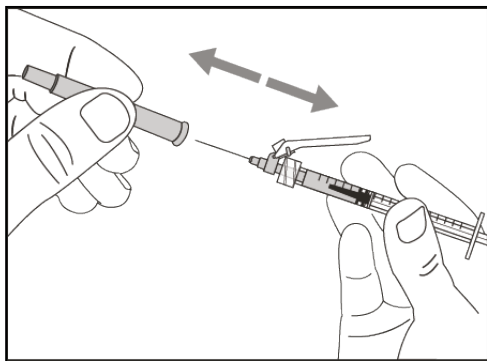
- Zatlačte injekčnú ihlu na injekčnú striekačku a pootočte ju v smere hodinových ručičiek, až kým nebude pripojená na doraz.
- **Nevkladajte** injekčnú ihlu do adaptéra na injekčnú liekovku ani nepoužívajte injekčnú ihlu na odobratie lieku z injekčnej liekovky.

9. krok. Posuňte bezpečnostný kryt



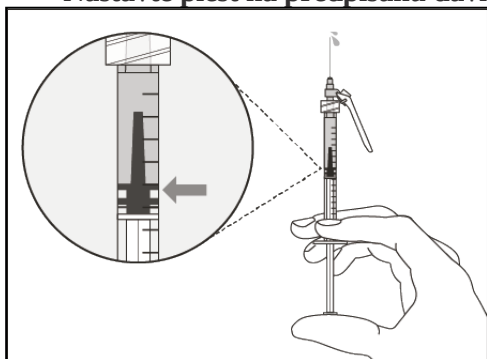
- Posuňte bezpečnostný kryt preč od ihly a **smerom** k valcu injekčnej striekačky.

10 krok. Odstráňte vrchnák z injekčnej ihly



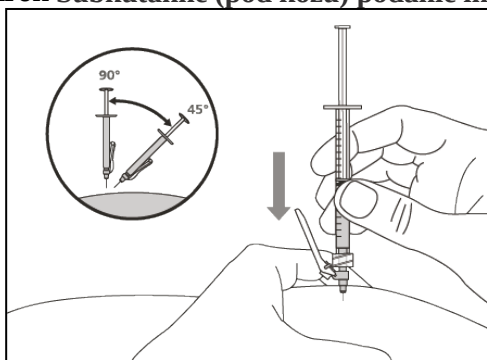
- **Opatrne** potiahnite vrchnák injekčnej ihly smerom od injekčnej striekačky.
- Vyhod'te vrchnák do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- **Nedotknite** sa hrotu ihly ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu.
- Po odstránení vrchnáka z injekčnej ihly sa liek v injekčnej striekačke musí vpichnúť do 5 minút.

11. krok Nastavte piest na predpísanú dávku



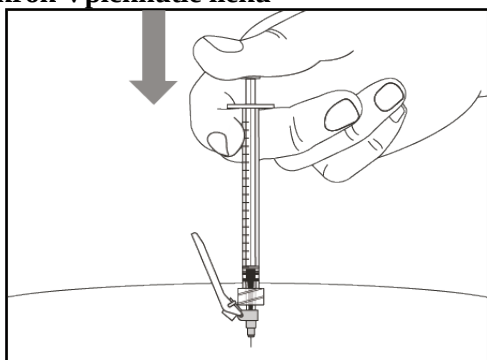
- Držte injekčnú striekačku ihlou smerom hore a pomaly zatlačte piest tak, aby ste nastavili vašu predpísanú dávku.
- **Skontrolujte vašu dávku** a uistite sa, že horný okraj piestu je zároveň s ryskou na injekčnej striekačke, ktorá zodpovedá vašej predpísanej dávke.

12.krok Subkutánne (pod kožu) podanie injekcie



- Stlačte kožu a vytvorte kožnú riasu na zvolenom mieste podania injekcie a rýchlym a ráznym pohybom do nej zaveďte ihlu v celej dĺžke pod **45 ° až 90 ° uhlom**. Počas zavádzania ihly **nedržte** piest, ani naň **netlačte**.
- Držte injekčnú striekačku v rovnakej polohe a pustite stlačenú kožu.

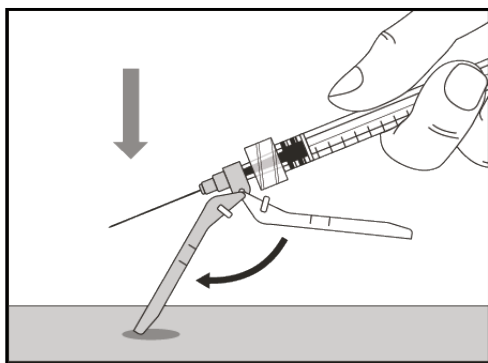
13. krok Vpichnutie lieku



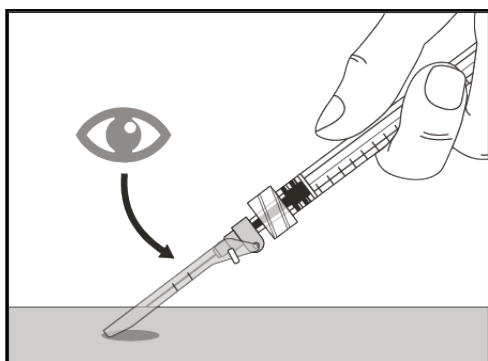
- Pomaly vpichnete všetok liek jemným zatlačením piesta až úplne nadol.
- Vytiahnite ihlu z miesta vpichu pod rovnakým uhlom, pod akým bola zavedená.

3. LIKVIDÁCIA

14 krok. Zakryte ihlu bezpečnostným krytom

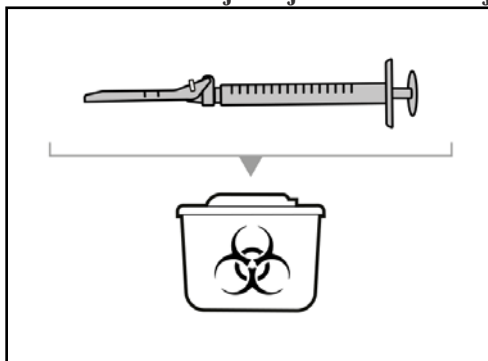


- Posuňte bezpečnostný kryt dopredu o 90 ° smerom od valca injekčnej striekačky.
- **Držte injekčnú striekačku jednou rukou a pevným, rýchlym pohybom zatlačte bezpečnostný kryt oproti rovnému povrchu, až kým nezačujete „kliknutie“.**



- Ak nezačujete kliknutie, pozrite sa, či je ihla úplne zakrytá bezpečnostným krytom
- Po celý čas majte prsty za bezpečnostným krytom a mimo ihly.
- Injekčnú ihlu **neodpojte**.

15. krok Zlikvidujte injekčnú ihlu a injekčnú striekačku

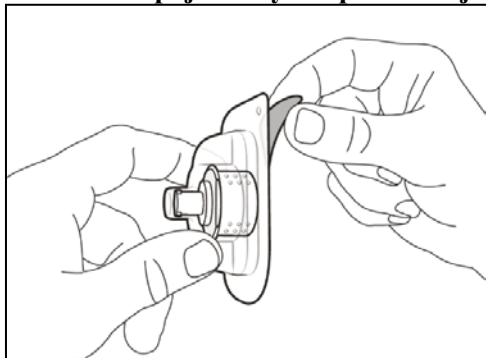


- Vložte vaše použité ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití. Ďalšie informácie si pozrite v časti „Likvidácia lieku a pomôcok“.
- **Nepokúšajte** sa odstrániť použitú injekčnú ihlu z použitej injekčnej striekačky.
- **Nedávajte vrchnák späť** na injekčnú ihlu.
- **Dôležité:** Nádoby na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajte mimo dosahu detí.
- Vyhod'te použité vrchnáky, injekčné liekovky, adaptéry na injekčné liekovky, ihly a injekčné striekačky do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

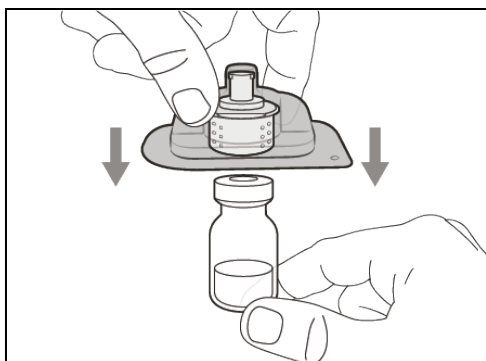
Kombinovanie obsahu injekčných liekoviek

Ak potrebujete použiť viac ako 1 injekčnú liekovku, aby ste pripravili celú predpísanú dávku, po odobratí lieku z prvej injekčnej liekovky podľa kroku 4 sa riadte týmito krokmi. Musíte použiť nový adaptér na injekčnú liekovku na každú injekčnú liekovku.

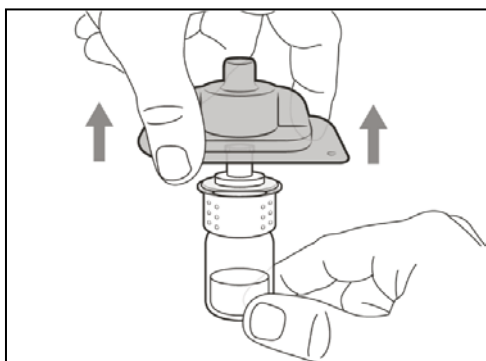
Krok A. Pripojte nový adaptér na injekčnú liekovku k injekčnej liekovke



- Stiahnite aby ste otvorili blisterové balenie.
- ⚠ **Neodstraňujte** adaptér injekčnej liekovky z priehľadného plastového blisterového balenia.

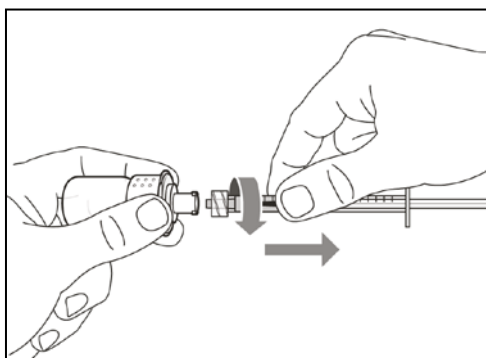


- Pevne zatlačte plastový blisterový obal s adaptérom na novú injekčnú liekovku, až kým nezačujete „kliknutie“.



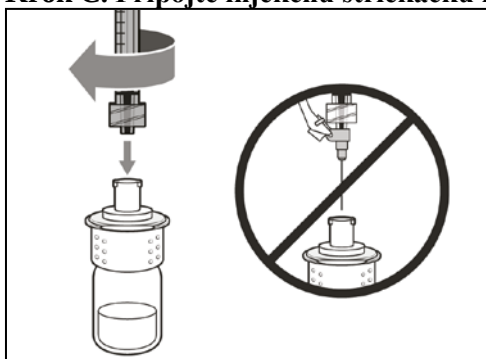
- Odstráňte a zlikvidujte plastový blisterový obal.
- **Nedotýkajte sa** hrotu adaptéra na injekčnú liekovku.

Krok B Odstráňte použitý adaptér na injekčnú liekovku z injekčnej striekačky



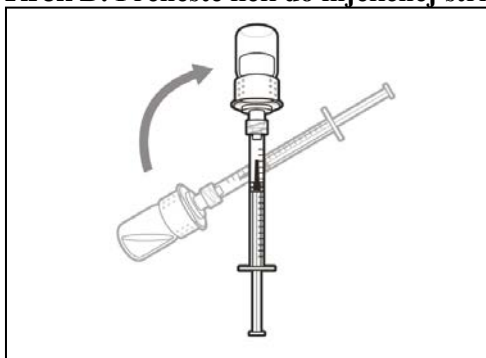
- Odstráňte použitý adaptér na injekčnú liekovku z injekčnej striekačky tak, že ju pootočíte proti smeru hodinových ručičiek a jemne potiahnete.
- Vyhod'te použitú injekčnú liekovku/adaptér na injekčnú liekovku do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

Krok C. Pripojte injekčnú striekačku k novému adaptéru na injekčnú liekovku

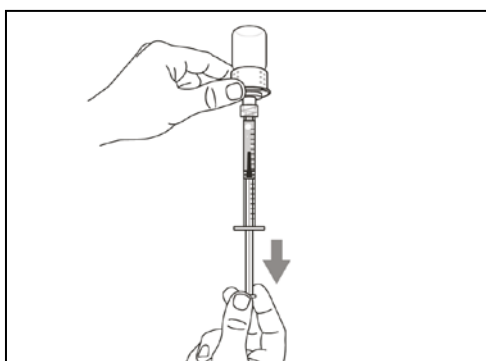


- **Zatlačte a pootočte rovnakú injekčnú striekačku v smere hodinových ručičiek na adaptér injekčnej liekovky až kým nebude pripojená na doraz.**

Krok D. Preneste liek do injekčnej striekačky



- **Nechajte adaptér na injekčnú liekovku pripojený k injekčnej striekačke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.**



- **S injekčnou striekačkou smerujúcou nahor pomaly potiahnite piest, aby ste **naplnili injekčnú striekačku** väčším množstvom **lieku**, ako je potrebné na vašu predpísanú dávku.**
- **Pevne držte piest**, aby ste sa uistili, že sa nevtiahne späť.
- **Dávajte si pozor, aby ste piest nevytiahli z injekčnej striekačky.**

Poznámka Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte dostatok lieku na podanie celej dávky predtým, ako prejdete k ďalšiemu kroku.

Zopakujte kroky A až D pri každej ďalšej injekčnej liekovke, až kým neodoberiete väčší objem lieku ako je potrebný pre vašu predpísanú dávku. Po jeho odobratí nechajte adapter na injekčnú liekovku na injekčnej liekovke a vráťte sa k 5. kroku „Odstráňte vzduchové bublinky“. Potom pokračujte vo zvyšných krokoch.