



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

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Hemlibra® 30 mg/ml Injektionslösung  
 Hemlibra® 150 mg/ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung  
 Jeder ml Lösung enthält 30 mg Emicizumab\*  
 Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 30 mg Emicizumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.  
Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung  
 Jeder ml Lösung enthält 150 mg Emicizumab\*  
 Jede Durchstechflasche mit 0,4 ml enthält 60 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.  
 Jede Durchstechflasche mit 0,7 ml enthält 105 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.  
 Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 150 mg Emicizumab in einer Konzentration von 150 mg/ml.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.  
 Farblose bis hellgelbe Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Dosierung

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

Die empfohlene, als subkutane Injektion applizierte Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Ini-

tialdosis), gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis).

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

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

Das Gesamtvolumen von Hemlibra zur subkutanen Injektion wird wie folgt berechnet:  
 $\text{Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die subkutan injiziert werden soll} \div \text{Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml)} = \text{Gesamtvolumen Hemlibra, welches injiziert werden soll (ml)}$

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

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

Beispiele:

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

Körpergewicht des Patienten von 16 kg:

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

24 mg durch 30 mg/ml dividiert:  $24 \text{ mg Emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$  zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 30 mg/ml.

- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

**Behandlungsdauer**

Hemlibra wird als Langzeit-Prophylaxe angewendet.

**Dosisanpassungen während der Behandlung**

Dosisanpassungen von Hemlibra werden nicht empfohlen.

**Verspätete oder versäumte Dosen**

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

Besondere Patientengruppen

**Kinder und Jugendliche**

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

**Ältere Patienten**

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

**Nieren- und Leberfunktionsstörung**

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

**Perioperativer Zeitraum**

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

**Immuntoleranzinduktion (ITI)**

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

Art der Anwendung

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

Die Injektion sollte nur in die empfohlenen Injektionsbereiche erfolgen: Bauch, äußere

Oberarme und Oberschenkel (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

**Anwendung durch den Patienten und/oder die Betreuungsperson**

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

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

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

**4.3 Gegenanzeigen**

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

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

Mit Hemlibra und aktiviertem Prothrombin-komplex-Konzentrat assoziierte thrombotische Mikroangiopathie

In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra wurden Fälle thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden eines aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrats (aPCC) über 24 Stunden oder länger gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung der TMA-Ereignisse bestand aus unterstützenden Maßnahmen mit oder ohne Plasmapherese und Hämodialyse. Innerhalb einer Woche nach Absetzen von aPCC und Unterbrechen der Therapie mit Hemlibra ergaben sich Anzeichen auf eine Besserung. Diese rasche klinische Besserung unterscheidet sich vom üblichen klinischen Verlauf des atypischen

hämolytisch-urämischen Syndroms und der klassischen TMA wie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (siehe Abschnitt 4.8). Ein Patient nahm die Behandlung mit Hemlibra nach dem Abklingen der TMA wieder auf und konnte weiterhin sicher behandelt werden.

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

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

Mit Hemlibra und aktiviertem Prothrombin-komplex-Konzentrat assoziierte Thromboembolie

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

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

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

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

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

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

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

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

Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests

Emicizumab ersetzt die Tenase-Kofaktor-Aktivität des aktivierten Faktor VIII (FVIIIa). Gerinnungstests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, einschließlich aktivierter Gerinnungszeit (ACT) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), messen die Gesamtgerinnungszeit einschließlich der Zeit, die für die Aktivierung von FVIII zu FVIIIa durch Thrombin benötigt wird. Mit solchen Tests, die auf dem intrinsischen



Aktivierungsweg basieren, wird unter Emicizumab eine übermäßig verkürzte Gerinnungszeit gemessen, da dieses keine Aktivierung durch Thrombin benötigt. Die übermäßig verkürzte intrinsische Gerinnungszeit verfälscht alle auf aPTT basierenden Einzelfaktor-Assays wie den Einstufentest der FVIII-Aktivität (siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 1). Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, werden hingegen nicht von Emicizumab beeinflusst und können zur Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden. Für chromogene FVIII-Assays sind spezifische Aspekte zu beachten, die unten beschrieben werden.

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

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

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

Zusammenfassend sollten bei Patienten, die mit Hemlibra behandelt werden, keine Labortests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, verwendet werden, um dessen Aktivität zu überwachen, die Dosis für eine

Faktor-Ersatztherapie oder Antikoagulation zu bestimmen oder den Faktor-VIII-Hemmkörper-Titer zu messen. Vorsicht ist geboten, wenn Labortests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, angewendet werden, da eine falsche Interpretation der Ergebnisse zu einer nicht ausreichenden Behandlung von Patienten mit Blutungsereignissen führen kann, was potenziell schwere oder lebensbedrohliche Blutungen hervorrufen kann.

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

Kinder und Jugendliche

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Antifibrinolytika mit aPCC oder rFVIIa bei Patienten, die eine Prophylaxe

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

Von Emicizumab beeinflusste Ergebnisse	Von Emicizumab nicht beeinflusste Ergebnisse
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)</li> <li>– Bethesda-Assays (gerinnungsbasiert) für FVIII-Hemmkörper-Titer</li> <li>– aPTT-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung</li> <li>– aPTT-basierte aktivierte Protein-C-Resistenz (APC-R)</li> <li>– Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bethesda-Assays (bovin chromogen) für FVIII-Hemmkörper-Titer</li> <li>– Thrombinzeit (TT)</li> <li>– Prothrombin-Zeit(PT)-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung</li> <li>– Chromogen-basierte Einzelfaktor-Assays zur Bestimmung eines anderen Faktors als FVIII<sup>1</sup></li> <li>– Immunbasierte Assays (wie ELISA, turbidimetrische Methoden)</li> <li>– Gentests auf Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor V Leiden, Prothrombin 20210)</li> </ul>

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

In den klinischen Studien brachen insgesamt 4 Patienten (2,1 %), die eine Prophylaxe mit Hemlibra erhielten, die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Diese Nebenwirkungen waren TMA, Hautnekrose und oberflächliche Thrombophlebitis sowie Reaktionen an der Injektionsstelle.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Thrombotische Mikroangiopathie**

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Thrombotische Mikroangiopathie

<sup>b</sup> Thrombotisches Ereignis

**Thrombotische Ereignisse**

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

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

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

**Reaktionen an der Injektionsstelle**

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

Kinder und Jugendliche

Die untersuchte pädiatrische Population umfasst insgesamt 95 Patienten, von denen 2 (2 %) Säuglinge und Kleinkinder (im Alter von 1 Monat bis unter 2 Jahren), 55 (58 %) Kinder (im Alter von 2 bis unter 12 Jahren) und 38 (40 %) Jugendliche (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) waren. Das Sicherheitsprofil von Hemlibra war bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen insgesamt übereinstimmend.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer



Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Hemlibra.

##### Symptome

Eine versehentliche Überdosis könnte zu Hyperkoagulabilität führen.

##### Behandlung

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### Wirkmechanismus

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

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

##### Pharmakodynamik

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

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Die Prophylaxe mit Hemlibra wurde in einer randomisierten, multizentrischen, offenen klinischen Studie an 109 männlichen Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 12 bis 75 Jahren) mit Hämophilie A mit

Faktor-VIII-Hemmkörpern geprüft, die zuvor entweder episodisch oder prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten (aPCC und rFVIIa) behandelt worden waren. In dieser Studie erhielten die Patienten einmal wöchentlich eine Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A, C und D: 3 mg/kg einmal wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich) oder keine Prophylaxe (Arm B). Im Falle suboptimaler Wirksamkeit (d. h.  $\geq 2$  spontane, klinisch signifikante Blutungen) konnte die Dosis nach 24 Wochen unter Prophylaxe mit Hemlibra auf 3 mg/kg einmal wöchentlich erhöht werden. Während der Studie wurde die Erhaltungsdosis bei zwei Patienten auf 3 mg/kg einmal wöchentlich erhöht.

Dreiundfünfzig Patienten, die zuvor episodisch (bei Bedarf) mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine Prophylaxe mit Hemlibra (Arm A) oder keine Prophylaxe (Arm B). Es erfolgte eine Stratifizierung gemäß der Blutungsrate in den vorangegangenen 24 Wochen ( $< 9$  oder  $\geq 9$ ). Patienten in Arm B konnten nach Ablauf von mindestens 24 Wochen ohne Prophylaxe auf Hemlibra umgestellt werden.

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

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

21,56 (11,85) in Arm C und 7,08 (3,89) in Arm D. Ein Patient aus Arm A beendete seine Teilnahme an der Studie vor Beginn der Behandlung mit Hemlibra.

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

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

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

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

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

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

Endpunkt	Arm B: keine Prophylaxe	Arm A: 1,5 mg/kg Hemlibra wöchentlich
	n = 18	n = 35
<b>Behandelte Blutungen</b>		
ABR (95 %-KI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	87 % (0,13); < 0,0001	
% Patienten mit 0 Blutungen (95 %-KI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Median ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
<b>Alle Blutungen</b>		
ABR (95 %-KI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	80 % (0,20); < 0,0001	
% Patienten mit 0 Blutungen (95 %-KI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
<b>Behandelte spontane Blutungen</b>		
ABR (95 %-KI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	92 % (0,08); < 0,0001	
% Patienten mit 0 Blutungen (95 %-KI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
<b>Behandelte Gelenkblutungen</b>		
ABR (95 %-KI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	89 % (0,11); 0,0050	
% Patienten mit 0 Blutungen (95 %-KI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
<b>Behandelte Blutungen in Zielgelenken</b>		
ABR (95 %-KI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	95 % (0,05); 0,0002	
% Patienten mit 0 Blutungen (95 %-KI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)

Inzidenzquotient (Rate Ratio) und Konfidenzintervall (KI) stammt aus dem Negativ-Binomial-Regressions(NBR)-Modell und *p*-Wert vom stratifizierten Wald-Test, Vergleich der Blutungsrate zwischen bestimmten Behandlungsarmen.  
 Arm B: Schließt nur den Zeitraum ohne Prophylaxe ein.  
 Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien.  
 Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden.  
 Alle Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden oder nicht.  
 Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung.  
 Patienten, die Emicizumab erhielten, begannen mit einer Initialdosis von 3 mg/kg/Woche über 4 Wochen.  
 ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio), IQR = Interquartilbereich, 25. bis 75. Perzentil.

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

Endpunkt	Arm C <sub>NIS</sub> : vorangegangene Prophylaxe mit Bypassing-Präparat	Arm C: 1,5 mg/kg Hemlibra wöchentlich
	n = 24	n = 24
<b>Behandelte Blutungen</b>		
ABR (95 %-KI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% Patienten mit 0 Blutungen (95 % KI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediane ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% Reduktion (RR), <i>p</i> -Wert	79 % (0,21); 0,0003	

Inzidenzquotient (Rate Ratio) und Konfidenzintervall (KI) stammt aus dem Negativ-Binomial-Regressions(NBR)-Modell und *p*-Wert vom stratifizierten Wald-Test, Vergleich von ABR zwischen bestimmten Armen.  
 Vergleichsdaten für intraindividuelle Analyse stammen aus NIS.  
 Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die an der NIS und an der Studie BH29884 teilgenommen haben.  
 Umfasst bei Patienten mit Dosiserhöhung nur die Daten vor dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung.  
 Behandelte Blutungen: Blutungen, die mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden.  
 Definition von Blutung angepasst, basierend auf ISTH-Kriterien.  
 ABR = jährliche Blutungsrate, KI = Konfidenzintervall, RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio); IQR = Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil

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

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

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

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 60 männliche Patienten in die Studie aufgenommen worden. Zwei Patienten waren im Alter von < 2 Jahren, 17 Patienten von 2 bis < 6 Jahren, 38 Patienten von 6 bis < 12 Jahren und 3 Patienten ≥ 12 Jahre. Insgesamt standen somit 57 Patienten im Alter von < 12 Jahren zur Auswertung der Wirksamkeit zur Verfügung. Die jährliche Blutungsrate und der prozentuale Anteil an Patienten ohne Blutungen wurde für 23 Patienten < 12 Jahren berechnet, die über mindestens 12 Wochen eine wöchentliche Prophylaxe mit Hemlibra erhielten (siehe Tabelle 8). Die mediane Beobachtungszeit bei diesen Patienten betrug 38,1 Wochen (Bereich: 12,7 bis 41,6 Wochen).

Die Wirksamkeitsergebnisse der Zwischenanalyse von Studie BH29992 sind unten zusammengefasst (siehe Tabellen 8 und 9). Insgesamt hatten 20 von 23 Patienten (87 %) keine behandelten Blutungen. Bei 8 von 23 Patienten (34,8 %) traten gar keine Blutungen auf, während sie eine Prophylaxe mit Hemlibra erhielten (siehe Tabelle 8).

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

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

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, die Möglichkeit einer Immunreaktion. In den klinischen Studien wurden insgesamt 189 Patienten auf Antikörper gegen Emicizumab getestet. Bei



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

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

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

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

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

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

\*Es wurden keine behandelten Blutungen in Zielgelenken berichtet  
 ABR = jährliche Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; IQR = Interquartilbereich, 25. Perzentil bis 75. Perzentil

4 Patienten (2,1 %) aus den Phase I/II-Studien war das Ergebnis des Tests auf Antikörper gegen Emicizumab positiv; in allen Fällen waren es nicht-neutralisierende Antikörper.

Die Daten geben die Zahl der Patienten wider, deren Testergebnisse auf Basis eines Enzym-Immunoassay (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) als positiv

auf Antikörper gegen Emicizumab eingestuft wurden. Die Ergebnisse von Immunogenitätstests können von mehreren Faktoren beeinflusst werden. Hierzu gehören die Sensitivität und Spezifität des Tests, die Probenhandhabung, der Zeitpunkt der Probenentnahme, die Begleitmedikation und die zugrundeliegende Erkrankung. Aus diesen Gründen kann der Vergleich einer Inzidenz

von Antikörpern gegen Emicizumab mit einer Inzidenz von Antikörpern gegen andere Produkte irreführend sein.

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

Kinder und Jugendliche

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

Resorption

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

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

Die prädiktiven Mittelwerte (±SD) für C<sub>Tal</sub> und C<sub>max</sub> im Steady State betragen 52,2 ± 13,5 µg/ml bzw. 56,5 ± 13,5 µg/ml. Das Verhältnis der Mittelwerte (±SD) für C<sub>max</sub> und C<sub>Tal</sub> im Steady State betrug 1,07 ± 0,03.

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

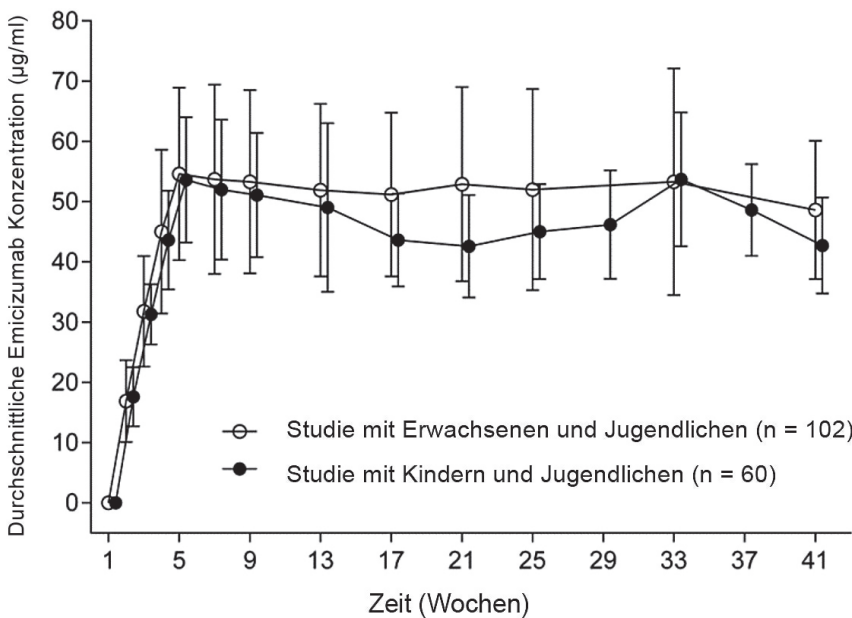
Der Metabolismus von Emicizumab ist nicht untersucht worden. IgG-Antikörper werden hauptsächlich durch lysosomale Proteolyse

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

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

ABR = jährliche Blutungsrate; KI = Konfidenzintervall; RR = Inzidenzquotient (Rate Ratio)  
 \* Vorherige prophylaktische Behandlung bei 12 Patienten; vorherige episodische (bei Bedarf) Behandlung bei einem Studienteilnehmer

**Abbildung 1: Studie BH29884 (Erwachsene und Jugendliche) und BH29992 (Kinder und Jugendliche): Mittlere Talkonzentrationen von Emicizumab im Plasma (µg/ml)**



katabolisiert und dann vom Körper ausgeschieden oder wiederverwendet.

Elimination

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

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

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

Dosislinearität

Subkutan verabreichtes Emicizumab zeigte bei Patienten mit Hämophilie A eine dosisproportionale Pharmakokinetik über einen

Dosisbereich von 0,3 mg/kg bis 3 mg/kg einmal wöchentlich.

Besondere Patientengruppen

**Kinder und Jugendliche**

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

Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Emicizumab bei Kindern und Jugendlichen.

**Ältere Patienten**

Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Emicizumab wurde in einer

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

**Bevölkerungsgruppe**

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

**Nierenfunktionsstörung**

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

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

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

**Leberfunktionsstörung**

Es wurden keine gezielten Studien zur Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Emicizumab durchgeführt. Die meisten Patienten mit Hämophilie A in der populationspharmakokinetischen Analyse hatten eine normale Leberfunktion (Bilirubin und AST ≤ ULN, n = 113) oder eine leichte Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin < 1,0 bis 1,5 × ULN und beliebige AST, n = 17). Eine leichte Leberfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Emicizumab (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab wurden nicht spezifisch bei Patienten mit Leberfunktionsstörung geprüft. Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung wurden in die klinischen Studien eingeschlossen. Zur Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

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



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

#### Fertilität

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

#### Teratogenität

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

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

30 Monate.

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

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

#### Durchstochene Flasche und befüllte Spritze

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel, sobald es von der Durchstechfla-

sche in die Spritze überführt wurde, unverzüglich angewendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeit und die Lagerungsbedingungen beim Anwender.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

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

Lagerungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

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

#### Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Nicht schütteln.

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

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

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

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

#### 1-ml-Einmal-Spritze

Kriterien: Transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,01-ml-Schritten. Wenn zusammen mit einem Durchstechflaschenadapter verwendet, muss eine 1-ml-Einmal-Spritze (transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,01-ml-Schritten) mit geringem Totvolumen verwendet werden.

#### 2- bis 3-ml-Einmal-Spritze

Kriterien: Transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,1-ml-Schritten. Wenn zusammen mit einem Durchstechflaschenadapter verwendet, muss eine 3-ml-Einmal-Spritze (transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,1-ml-Schritten) mit geringem Totvolumen verwendet werden.

#### Transfernadel oder Durchstechflaschenadapter

Kriterien für die Transfernadel: Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, 18G, Länge 35 mm (1½"), vorzugsweise halbstumpfe Spitze.

Kriterien für den Durchstechflaschenadapter: Polycarbonat mit Luer-Lock™-Anschluss, steril, passend auf einen Durchstechflaschenhals mit 15 mm Außendurchmesser, zum einmaligen Gebrauch, latexfrei und pyrogenfrei.

#### Injektionsnadel

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

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml)  
EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 ml)  
EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 ml)  
EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml)

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23. Februar 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND**

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 30 mg/1 ml

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 60 mg/0,4 ml  
1 Durchstechflasche mit 105 mg/0,7 ml  
1 Durchstechflasche mit 150 mg/1 ml

**13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Telefon (07624) 14-0  
Telefax (07624) 1019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt