

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hemlibra 30 mg/ml süstelahus

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Hemlibra 30 mg/ml süstelahus

Üks ml lahust sisaldab 30 mg emitsizumabi\*

Üks 1 ml viaal sisaldab 30 mg emitsizumabi kontsentratsioonis 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus

Üks ml lahust sisaldab 150 mg emitsizumabi\*

Üks 0,4 ml viaal sisaldab 60 mg emitsizumabi kontsentratsioonis 150 mg/ml.

Üks 0,7 ml viaal sisaldab 105 mg emitsizumabi kontsentratsioonis 150 mg/ml.

Üks 1 ml viaal sisaldab 150 mg emitsizumabi kontsentratsioonis 150 mg/ml.

\* Emitsizumab on humaniseeritud monoklonaalne modifitseeritud immunoglobuliin G4 (IgG4) antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Värvitu kuni veidi kollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Hemlibra on näidustatud verejooksuepisoodide tavapäraseks profülaktikaks patsientidel, kellel on

- VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus);
- VIII hüübimisfaktori inhibiitoriteta raske A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus, FVIII < 1%).

Hemlibrat võib kasutada kõigis vanuserühmades.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada arsti järelevalve all, kes on kogenud hemofiilia ja/või veritsushäirete ravis.

### Annustamine

Ravi (sealhulgas rutiinne profülaktika) möödamineva aktiivsusega ainetega (nt aPCC ja rFVIIa) tuleb katkestada päev enne ravi alustamist Hemlibraga (vt lõik 4.4).

Profülaktikat VIII hüübimisfaktoriga (FVIII) võib jätkata esimese 7 ravipäeva vältel Hemlibraga.

Soovitav annus on 3 mg/kg üks kord nädalas esimese 4 nädala jooksul (küllastusannus), millele järgneb säilitusannus kas 1,5 mg/kg üks kord nädalas, 3 mg/kg iga kahe nädala järel või 6 mg/kg iga nelja nädala järel, mis kõik manustatakse subkutaanse süstina.

Küllastusannus on sõltumata kasutatavast säilitusannusest alati sama.

Säilitusannus valitakse lähtuvalt arsti ja patsiendi/hooldaja eelistustest, et see toetaks ravijärgimust.

Patsiendi annus (mg-des) ja maht (ml-tes) tuleb arvutada järgmiselt:

- Küllastusannus (3 mg/kg) üks kord nädalas esimese 4 nädala jooksul:  
Patsiendi kehakaal (kg) x annus (3 mg/kg) = emitsizumabi manustatav koguanus (mg)
- Järgnev säilitusannus kas 1,5 mg/kg üks kord nädalas, 3 mg/kg iga kahe nädala järel või 6 mg/kg iga nelja nädala järel alates 5. nädalast:  
Patsiendi kehakaal (kg) x annus (1,5, 3 või 6 mg/kg) = emitsizumabi manustatav koguanus (mg)

Subkutaanselt süstitava Hemlibra kogumaht arvutatakse järgmiselt:  
Emitsizumabi manustatav koguanus (mg) ÷ viaali kontsentratsioon (mg/ml) = süstitava Hemlibra kogumaht (ml).

Manustatavas kogumahu ei tohi kasutada samas süstlas erinevaid Hemlibra kontsentratsioone (30 mg/ml ja 150 mg/ml).

Suuremat mahtu kui 2 ml süsti kohta ei tohi manustada.

### *Näited*

*Patsient kehakaaluga 16 kg säilitusannuse korral 1,5 mg/kg üks kord nädalas*

- Küllastusannuse (esimesed 4 nädalat) näide: 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg emitsizumabi on vaja küllastusannuse jaoks.
- Manustatava mahu arvutamiseks jagage arvutatud annus 48 mg 150 mg/ml-ga: 48 mg emitsizumabi : 150 mg/ml = 0,32 ml Hemlibrat kontsentratsiooniga 150 mg/ml tuleb süstida.
- Valige vastav annus ja maht saadavaolevate viaali tugevuste seast.
- Säilitusannuse (alates 5. nädalast) näide: 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg emitsizumabi on vaja säilitusannuse jaoks.
- Manustatava mahu arvutamiseks jagage arvutatud annus 24 mg 30 mg/ml-ga: 24 mg emitsizumabi : 30 mg/ml = 0,8 ml Hemlibrat kontsentratsiooniga 30 mg/ml tuleb süstida üks kord nädalas.
- Valige vastav annus ja maht saadavaolevate viaali tugevuste seast.

*Patsient kehakaaluga 40 kg säilitusannuse korral 3 mg/kg iga kahe nädala järel*

- Küllastusannuse (esimesed 4 nädalat) näide: 40 kg x 3 mg/kg = 120 mg emitsizumabi on vaja küllastusannuse jaoks.
- Manustatava mahu arvutamiseks jagage arvutatud annus 120 mg 150 mg/ml-ga: 120 mg emitsizumabi : 150 mg/ml = 0,8 ml Hemlibrat kontsentratsiooniga 150 mg/ml tuleb süstida.
- Valige vastav annus ja maht saadavaolevate viaali tugevuste seast.

- Säilitusannuse (alates 5. nädalast) näide:  $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$  emitsizumabi on vaja säilitusannuse jaoks.
- Manustatava mahu arvutamiseks jagage arvutatud annus 120 mg 150 mg/ml-ga:  $120 \text{ mg emitsizumabi} : 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$  Hemlibrat kontsentratsiooniga 150 mg/ml tuleb süstida iga kahe nädala järel.
- Valige vastav annus ja maht saadaolevate viaali tugevuste seast.

*Patsient kehakaaluga 60 kg säilitusannuse korral 6 mg/kg iga nelja nädala järel*

- Küllastusannuse (esimesed 4 nädalat) näide:  $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$  emitsizumabi on vaja küllastusannuse jaoks.
  - Manustatava mahu arvutamiseks jagage arvutatud annus 180 mg 150 mg/ml-ga:  $180 \text{ mg emitsizumabi} : 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$  Hemlibrat kontsentratsiooniga 150 mg/ml tuleb süstida.
  - Valige vastav annus ja maht saadaolevate viaali tugevuste seast.
- Säilitusannuse (alates 5. nädalast) näide:  $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$  emitsizumabi on vaja säilitusannuse jaoks.
  - Manustatava mahu arvutamiseks jagage arvutatud annus 360 mg 150 mg/ml-ga:  $360 \text{ mg emitsizumabi} : 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$  Hemlibrat kontsentratsiooniga 150 mg/ml tuleb süstida iga nelja nädala järel.
  - Valige vastav annus ja maht saadaolevate viaali tugevuste seast.

*Ravi kestus*

Hemlibra on näidustatud pikaajaliseks profülaktiliseks raviks.

*Annuse kohandamine ravi ajal*

Hemlibra annuse kohandamine ei ole soovitatav.

*Viibinud või vahelejäädud annused*

Kui patsiendil jääb vahele plaanitud Hemlibra annus, tuleb patsienti juhendada, et ta manustaks vahelejäädud annuse niipea kui võimalik, kuni päevani enne järgmise plaanitud annuse päeva. Patsient peab seejärel manustama järgmise annuse tavapärasel plaanitud annustamispäeval. Patsient ei tohi samal päeval manustada kahte annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Patsientide erirühmad

*Lapsed*

Annuse kohandamine ei ole lastel soovitatav (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed alla 1-aastaste laste kohta.

*Eakad*

Annuse kohandamine ei ole  $\geq 65$ -aastastel patsientidel soovitatav (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puuduvad andmed üle 77-aastaste patsientide kohta.

*Neeru- ja maksakahjustus*

Annuse kohandamine kerge neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2). Andmeid Hemlibra kasutamise kohta mõõduka neeru- või maksakahjustusega patsientidel on piiratud hulgal. Emitsizumabi ei ole uuritud raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

### *Ravi perioperatiivses keskkonnas*

Emitsiumabi ohutust ja efektiivsust kirurgilises keskkonnas ei ole vormikohaselt hinnatud. Kliinilistes uuringutes on patsientidele kirurgilisi protseduure tehtud ilma emitsiumabi profülaktikat katkestamata.

Kui möödamineva aktiivsusega ained (nt aPCC ja rFVIIa) on perioperatiivses perioodis vajalikud, vaadake annustamisjuhiseid möödamineva aktiivsusega ainete kasutamise kohta lõigus 4.4.

Kui FVIII on vajalik perioperatiivsel perioodil, palun vt lõik 4.5.

Jälgides patsientide hemostaatilist aktiivsust, palun vt lõik 4.4 laboratoorsete analüüside kohta, mida emitsiumab ei mõjuta.

### *Immuuntolerantsuse indutseerimine (ITI)*

Emitsiumabi ohutus ja efektiivsus patsientidel, kellel indutseeritakse immuuntolerantsust, ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Hemlibra on ette nähtud ainult subkutaanselt kasutamiseks ja seda tuleb manustada kasutades sobivat aseptilist tehnikat (vt lõik 6.6).

Süstimine peab olema piiratud soovitatud süstekohtadega: kõht, õlavarre ülaosa väliskülge ja reied (vt lõik 5.2).

Õlavarre ülaosa väliskülge peab Hemlibra subkutaanse süsti tegema hooldaja või tervishoiutöötaja.

Süstekoha vahetamine võib aidata vähendada süstekoha reaktsioone (vt lõik 4.8). Hemlibra subkutaanset süsti ei tohi manustada piirkondadesse, kus nahk on punane, verevalumitega, õrn või kõva või piirkondadesse, kus esinevad sünnimärgid või armid.

Ravi ajal Hemlibraga tuleb teisi subkutaanselt manustatavaid ravimeid eelistatavalt süstida teistesse anatoomilistesse piirkondadesse.

### *Manustamine patsiendi ja/või hooldaja poolt*

Hemlibra on ette nähtud kasutamiseks tervishoiutöötaja järelevalve all. Pärast õige subkutaanse süstimistehnika omandamist võib patsient Hemlibrat ise süstida või seda võib manustada patsiendi hooldaja, kui nende arst otsustab, et see on sobiv.

Arst ja hooldaja peavad otsustama, kas lapse poolt endale Hemlibra süstimine on sobiv. Siiski ei soovitata alla 7-aastastel lastel ravimit endale manustada.

Hemlibra manustamise igakülgeid juhiseid vaadake lõigust 6.6 ja pakendi infolehest.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb selgelt üles märkida manustatud ravimi nimi ja partii number.

### Hemlibra ja aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentratsiooniga seotud trombootiline mikroangiopaatia

Trombootilise mikroangiopaatia (TMA) juhtudest teatati Hemlibra profülaktikat saavate patsientide kliinilises uuringus, kui aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentratsioon (aPCC) keskmine kumulatiivne kogus > 100 Ü/kg/24h manustati 24 tunni jooksul või pikemalt (vt lõik 4.8). TMA sündmuste ravi hõlmas toetavat ravi koos plasmafereesi ja hemodialüüsiga või ilma nendeta. Paranemist täheldati ühe nädala jooksul pärast aPCC lõpetamist ning Hemlibra manustamise katkestamist. Selline kiire paranemine on erinev tavapärasest kliinilisest kulust, mida täheldatakse atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ja klassikaliste TMA-de, nagu trombootiline trombotsütopeeniline purpur, puhul (vt lõik 4.8). Üks patsient jätkas Hemlibra kasutamist pärast TMA lahenemist ja seda jätkati ohutult.

Hemlibra profülaktikat saavaid patsiente tuleb jälgida TMA tekkimise suhtes, kui neile manustatakse aPCC-d. Arst peab kohe lõpetama aPCC manustamise ja katkestama ravi Hemlibraga, kui tekivad TMA-ga kooskõlas olevad kliinilised sümptomid ja/või laboratoorsed leiud, ja ravima patsienti vastavalt kliinilistele näidustustele. Pärast TMA täielikku lahenemist peavad arstid ja patsiendid/hooldajad kaaluma Hemlibra profülaktika jätkamise kasulikkust ja riske juhtumipõhiselt. Kui möödamineva aktiivsusega aine on näidustatud Hemlibra profülaktikat saaval patsiendil, vaadake allpool möödamineva aktiivsusega ainete kasutamise annustamisjuhiseid.

Ettevaatlikult tuleb ravida kõrge TMA riskiga patsiente (nt varasem TMA või TMA perekonnas) või neid, kes saavad samal ajal ravimeid (nt tsüklosporiin, hiniin, takroliimus), mis teadaolevalt on TMA riskifaktoriteks.

### Hemlibra ja aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentratsiooniga seotud trombemboolia

Rasketest trombootilistest sündmustest teatati Hemlibra profülaktikat saavate patsientide kliinilises uuringus, kui aPCC keskmine kumulatiivne kogus > 100 Ü/kg/24h manustati 24 tunni jooksul või pikemalt (vt lõik 4.8). Ühelgi juhul ei olnud vajalik antikoagulatiivne ravi. Pärast aPCC lõpetamist ja Hemlibra katkestamist ilmnis paranemine või lahenemine ühe kuu jooksul (vt lõik 4.8). Üks patsient jätkas Hemlibra kasutamist pärast TMA lahenemist ja seda jätkati ohutult.

Hemlibra profülaktikat saavaid patsiente tuleb jälgida trombemboolia tekkimise suhtes, kui neile manustatakse aPCC-d. Arst peab kohe lõpetama aPCC manustamise ja katkestama ravi Hemlibraga, kui tekivad trombootiliste sündmustega kooskõlas olevad kliinilised sümptomid, pildindusuuringute ja/või laboratoorsed leiud, ja ravima patsienti vastavalt kliinilistele näidustustele. Pärast trombootiliste sündmuste täielikku lahenemist peavad arstid ja patsiendid/hooldajad kaaluma Hemlibra profülaktika jätkamise kasulikkust ja riske juhtumipõhiselt. Kui möödaminevaaktiivsusega aine on näidustatud Hemlibra profülaktikat saaval patsiendil, vaadake allpool möödamineva aktiivsusega ainete kasutamise annustamisjuhiseid.

### Möödamineva aktiivsusega ainete kasutamise juhised Hemlibra profülaktikat saavatel patsientidel

Ravi möödamineva aktiivsusega ainetega tuleb katkestada päev enne ravi alustamist Hemlibraga.

Arstid peavad kõigi patsientide ja/või hooldajatega arutama kasutatavate möödamineva aktiivsusega ainete täpset annust ja manustamisrežiimi, kui need on vajalikud Hemlibra profülaktika saamise ajal.

Hemlibra suurendab patsiendi koagulatsioonipotentsiaali. Vajalik möödaminevaaktiivsusega aine annus võib seetõttu olla väiksem kui see, mida kasutatakse ilma Hemlibra profülaktikata.

Möödaminevaaktiivsusega ainetega läbi viidava ravi annused ja kestus sõltuvad verejooksu lokaliseerimisest ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist. aPCC kasutamist tuleb vältida, välja arvatud kui muud ravivõimalused/-alternatiivid ei ole kättesaadavad. Kui aPCC on näidustatud Hemlibra profülaktikat saaval patsiendil, ei tohi algannus ületada 50 Ü/kg ja soovitatav on laboratoorne jälgimine (sh, kuid mitte ainult neerufunktsiooni jälgimine, trombotsüütide määramine ja tromboosi hindamine). Kui verejooksu ei saada kontrolli alla aPCC algannusega kuni 50 Ü/kg, tuleb meditsiinilise juhendamise või järelevalve all manustada täiendavaid aPCC annuseid arvestades TMA või trombemboolia diagnooside laboratoorse jälgimisega ning tõestatud verejooksuga enne korduvat annustamist. aPCC koguanus ravi esimese 24 tunni jooksul ei tohi ületada 100 Ü/kg. Raviarstid peavad hoolikalt kaaluma TMA ja trombemboolia riski võrreldes verejooksu riskiga mõeldes ravile aPCC maksimaalsest (100 Ü/kg esimese 24 tunni jooksul) suuremate annustega.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud TMA või trombootiliste sündmuste juhte ainult aktiveeritud rekombinantse inimese FVII (rFVIIa) kasutamisel Hemlibra profülaktikat saavatel patsientidel.

Möödamineva aktiivsusega ainete annustamisjuhiseid tuleb järgida vähemalt 6 kuud pärast Hemlibra profülaktika lõpetamist (vt lõik 5.2).

#### Emitsizumabi toimed koagulatsioonitestidele

Emitsizumab taastab puuduva aktiveeritud VIII faktori (FVIIIa) tenaasi kofaktori aktiivsuse. Koagulatsiooni laboratoorsed testid, mis põhinevad sisemisel hüübimisel (nt aPTT) mõõdavad hüübimise koguaega, sealhulgas aega, mis on vaja FVIII aktiveerimiseks FVIIIa-ks trombiini poolt. Sellised sisemisel rajal põhinevad testid annavad emitsizumabiga liigselt lühenenud hüübimisajad, kuna see ei vaja aktiveerimist trombiini poolt. Liigselt lühenenud sisemine hüübimisaeg häirib seejärel kõiki ühe faktori analüüse, mis põhinevad aPTT-l, nagu näiteks üheetapiline FVIII aktiivsuse analüüs (vt lõik 4.4, tabel 1). Siiski ei mõjuta emitsizumab ühe faktori analüüse, mis kasutavad kromogeenseid või immuunpõhiseid meetodeid, ja neid saab kasutada hüübimisparameetrite jälgimiseks ravi ajal, arvestades spetsiifilisi kaalutlusi FVIII kromogeense aktiivsuse analüüside puhul, nagu kirjeldatud allpool.

Kromogeenseid VIII faktori aktiivsuse teste võidakse toota kas inimese või veise hüübimisvalkudega. Inimese hüübimisfaktoreid sisaldavad analüüsid reageerivad emitsizumabile, kuid võivad ülehinnata emitsizumabi kliinilist hemostaatilist potentsiaali. Erinevalt ei ole veise hüübimisfaktoreid sisaldavad analüüsid tundlikud emitsizumabi suhtes (aktiivsust ei mõõdetata) ja neid saab kasutada endogeense või süstitud VIII faktori aktiivsuse jälgimiseks või FVIII vastaste inhibiitorite mõõtmiseks.

Emitsizumab jääb aktiivseks VIII faktori vastaste inhibiitorite juuresolekul ja annab sellega valenegatiivse tulemuse VIII faktori funktsionaalse inhibeerimise hüübimispõhistes Bethesda analüüsides. Nende asemel võib kasutada kromogeenset Bethesda analüüsi, mis kasutab veisepõhist VIII faktori kromogeenset testi.

Need kaks farmakodünaamilist markerit ei peegelda emitsizumabi tegelikku hemostaatilist toimet *in vivo* (aPTT on ülemäära lühenenud ja teatatud VIII faktori aktiivsus võib olla ülehinnatud), kuid annavad suhtelise viite emitsizumabi prokoagulaatiivse toime kohta.

#### Laboratoorsete hüübimistestide häirimine

Kokkuvõttes on sisemine raja hüübimisega seotud laboratoorsed testid Hemlibraga ravitud patsientidele selle aktiivsuse jälgimiseks, faktorite asendamise või antikoagulatsiooni annuste määramiseks või VIII faktori inhibiitorite tiitrite mõõtmiseks. Kui kasutatakse sisemisi raja hüübimisega seotud laboriteste, tuleb olla ettevaatlik, kuna nende tulemuste vale tõlgendamine võib

põhjustada verejooksude episoodide all kannatavate patsientide alaravimist, mis võib põhjustada tõsiseid või eluohtlikke verejooke.

Laboritestid, mida emitsizumab mõjutab ja ei mõjuta, on toodud allolevas tabelis 1. Ravimi pika poolväärtusaja tõttu võivad need toimed hüübimisanalüüsidele püsida kuni 6 kuud pärast viimast annust (vt lõik 5.2).

**Tabel 1 Hüübimistestide tulemused, mida mõjutab ja ei mõjuta emitsizumab**

<b>Tulemused, mida mõjutab emitsizumab</b>	<b>Tulemused, mida ei mõjuta emitsizumab</b>
- Aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg (aPTT) - FVIII inhibiitorite tiitrite Bethesda analüüsid (hüübimis põhised) - Üheetapilised, aPTT-põhised, ühe faktori analüüsid - aPTT-põhine aktiveeritud proteiin C resistentsus (APC-R) - Aktiveeritud hüübimisaeg (ACT)	- FVIII inhibiitorite tiitrite Bethesda analüüsid (veise kromogeensed) - Trombiini aeg (TT) - Üheetapilised, protrombiini aja (PT)-põhised, ühe faktori analüüsid - Kromogeensuspõhised ühe faktori analüüsid peale FVIII <sup>1</sup> - Immuunpõhised analüüsid (nt ELISA, turbidimeetrilised meetodid) - Hüübimisfaktorite geneetilised testid (nt Factor V Leiden, Prothrombin 20210)

<sup>1</sup>Olulisi kaalutlusi seoses FVIII kromogeense aktiivsuse analüüsides vt lõik 4.4.

### Lapsed

Alla 1-aastastel lastel andmed puuduvad. Neonataalsetel ja vastündinutel on hemostaatiline süsteem dünaamiline ja areneb ning pro- ja antikoagulantvalkude suhtelist kontsentratsiooni tuleb nende patsientide puhul kasulikkuse ja riski hindamisel arvestada, sealhulgas potentsiaalset tromboosi ohtu (nt tsentraalveenide kateeter- seotud tromboos).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Adekvaatseid või hästikontrollitud ravimite koostoime uuringuid emitsizumabiga ei ole läbi viidud.

Kliiniline kogemus viitab, et koostoime esineb emitsizumabi ja aPCC vahel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Prekliiniliste eksperimentide alusel esineb hüperkoagulatsiooni võimalus rFVIIa või FVIII puhul koos emitsizumabiga. Emitsizumab suurendab hüübimise potentsiaali, seetõttu võib hemostaasi saavutamiseks vajalik FVIIa või FVIII annus olla väiksem, kui kasutamisel ilma Hemlibra profülaktikata.

Trombootilise tüsistuse korral peab arst kaaluma rFVIIa või FVIII kasutamise lõpetamist ja kliinilise näidustuse korral katkestama Hemlibra profülaktika. Edasine ravi peab lähtuma individuaalsest kliinilisest olukorrast.

- Annuse muutmise otsus peab arvesse võtma ravimite poolväärtusaega; nimelt emitsizumab-ravi katkestamisel ei pruugi olla kohest toimet.
- Jälgimine FVIII kromogeense analüüsi abil võib suunata hüübimisfaktorite manustamist ning kaaluda võib testimist trombofiilsete tunnuste suhtes.

Teave Hemlibraga profülaktiliselt ravitud patsientidest, kes saavad samaaegselt fibrinolüütikume ja aPCC või rFVIIa-d on piiratud. Peate silmas pidama, et siiski esineb trombootiliste tüsistuste tekkimise võimalus, kasutades anti-fibrinolüütikume manustatuna intravenoosselt koos aPCC või rFVIIa-ga samaaegselt emitsizumabiga.



## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Viljastumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Hemlibrat saavad viljastumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu Hemlibraga kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 5.2).

### Rasedus

Puuduvad kliinilised uuringud emitsizumabi kasutamise kohta rasedatel naistel. Hemlibraga ei ole reproduktsiooniuringuid loomadelt läbi viidud. Ei ole teada, kas emitsizumab võib põhjustada loote kahjustusi manustamisel rasedale naisele või mõjutada reproduktiivsust. Hemlibrat võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui potentsiaalne kasu emale ületab potentsiaalset riski lootele, arvestades, et raseduse ajal ja pärast sünnitust on tromboosi risk suurenenud ja mitmed raseduse tüsistused on seotud dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIC) suurenenud riskiga.

### Imetamine

Ei ole teada, kas emitsizumab eritub inimese rinnapiima. Ei ole läbi viidud uuringuid, et hinnata emitsizumabi mõju piima tootmisele või selle olemasolu rinnapiimas. Teadaolevalt leidub rinnapiimas inimese IgG-d. Otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või hoiduda ravist Hemlibraga või ravi lõpetada, tuleb langetada, arvestades imetamisest tulenevat kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust emale.

### Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Fertiilsuse andmed inimeste kohta ei ole kättesaadavad. Seega on emitsizumabi toime meeste ja naiste fertiilsusele teadmata.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hemlibra ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes Hemlibraga teatatud kõige raskemad kõrvaltoimed olid trombootiline mikroangiopaatia (TMA) ja trombootilised sündmused, sealhulgas kavernoossiinuse tromboos (CST) ja pindmiste veenide tromboos koos nahanekroosiga (vt allpool ja lõik 4.4).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, millest teatati  $\geq 10\%$ -l patsientidest, keda raviti vähemalt ühe Hemlibra annusega, olid: süstekoha reaktsioonid (20%), liigesevalu (15%) ja peavalu (14%).

Kliinilistes uuringutes katkestas kokku kolm patsienti (0,8%), kes said Hemlibra profülaktikat, ravi kõrvaltoimete tõttu, milleks olid TMA, nahanekroos samal ajal koos pindmise tromboflebiidiga ning peavalu.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevad kõrvaltoimed põhinevad nelja III faasi kliinilise uuringu (täiskasvanute ja noorukite uuringud [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 ja BO39182 – HAVEN 4] ja laste uuring BH29992 – HAVEN 2) ühendatud andmetel, kus kokku 373 meessoost A-hemofiiliaga patsienti said vähemalt ühe Hemlibra annuse rutiinse profülaktikana. Kakssada kuuskümmend kuus patsienti (71%) olid täiskasvanud, 47 (13%) olid noorukid ( $\geq 12$  kuni  $< 18$  eluaastat), 55 (15%) olid lapsed ( $\geq 2$  kuni  $< 12$  eluaastat) ja viis (1%) olid imikud ja väikelapsed (1 kuu kuni  $< 2$  aastat). Uuringute lõikes oli ravi kestuse mediaan 33 nädalat (vahemik: 0,1...94,3 nädalat).

III faasi kliinilistes uuringutes Hemlibrat saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside alusel (tabel 2). Vastavad sageduse kategooriad iga kõrvaltoime jaoks on järgmised: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 2 Kõrvaltoimete kokkuvõte ühendatud HAVEN-i kliinilistest uuringutest Hemlibraga**

Organsüsteemi klass (SOC)	Kõrvaltoimed (eelistermin, MedDRA)	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombootiline mikroangiopaatia	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
Vaskulaarsed häired	Pindmine tromboflebiit	Aeg-ajalt
	*Kavernoosinuse tromboos	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Naha nekroos	Aeg-ajalt
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Väga sage
	Müalgia	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage
	Pürektsia	Sage

\*Vaskulaarsed häired on kavernoosinuse tromboosi puhul teisene organsüsteemi klass.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Trombootiline mikroangiopaatia*

Trombootilise mikroangiopaatia (TMA) sündmustest teatati III faasi kliiniliste uuringute ühendatud andmetel vähem kui 1%-l patsientidest (3/373) ja 9,7%-l patsientidest (3/31), kes said vähemalt ühe annuse aPCC-d samaaegsel ravil emitsizumabiga. Kõik 3 TMA-d esinesid siis, kui ravi käigus manustati aPCC keskmine kumulatiivne kogus  $> 100$  U/kg/24 tunni kohta või rohkem (vt lõik 4.4). Patsientidel esines trombotsütopeenia, mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia ja äge neerupuudulikkus ilma ADAMTS13 aktiivsuse raske puudulikkuseta. Üks patsient taasalustas ravi Hemlibraga pärast TMA lahenemist, ilma et see oleks kordunud.

#### *Trombootilised sündmused*

Rasketest trombootilistest sündmustest teatati III faasi kliiniliste uuringute ühendatud andmetel vähem kui 1%-l patsientidest (2/373) ja 6,5%-l patsientidest (2/31), kes said vähemalt ühe annuse aPCC-d samaaegsel ravil emitsizumabiga. Mõlemad rasked trombootilised sündmused esinesid siis, kui ravi käigus manustati aPCC keskmine kumulatiivne kogus  $> 100$  U/kg/24 tunni kohta või rohkem. Üks patsient taasalustas ravi Hemlibraga pärast trombootilise sündmuse lahenemist, ilma et see oleks kordunud (vt lõik 4.4).

#### *aPCC ja emitsizumabi ravi koostoitmete iseloomustus olulistest kliinilistes uuringutes*

Ravi aPCC-ga kasutati Hemlibraga profülaktilist ravi saavatel patsientidel 82 korral\*, millest kaheksal korral (10%) oli aPCC keskmine kumulatiivne kogus  $> 100$  U/kg/24 tunni jooksul või rohkem; kaks juhtu kaheksast olid seotud trombootiliste sündmustega ja kolm juhtu kaheksast olid seotud TMA-ga (tabel 3). Ülejäänud aPCC raviga ei olnud seotud TMA ega trombootilised sündmused. Kõigist aPCC ravi juhtudest 68% sisaldasid ainult üht infusiooni  $< 100$  U/kg.

**Tabel 3 aPCC ravi\* iseloomustus III faasi kliiniliste uuringute ühendatud andmetel**

Ravi kestus aPCC-ga	aPCC keskmine kumulatiivne kogus 24 tunni jooksul (U/kg/24 tundi)		
	< 50	50...100	> 100
< 24 tundi	9	47	13
24...48 tundi	0	3	1 <sup>b</sup>
> 48 tundi	1	1	7 <sup>a,a,a,b</sup>

\* aPCC ravijuht on määratletud kui kõik patsiendi poolt ükskõik millistel põhjustel saadud aPCC annused, kuni esines 36-tunnine ravivaba vaheaeg. Need hõlmasid kõiki aPCC-ravi juhte, välja arvatud need, mida manustati esimesel 7 päeval, ja need, mida manustati 30 päeva pärast ravi lõpetamist Hemlibraga.

<sup>a</sup> Trombootiline mikroangiopaatia

<sup>b</sup> Trombootiline sündmus

### *Süstekoha reaktsioonid*

Süstekoha reaktsioonidest (ISR-id) teatati kliinilistes uuringutes väga sageli (20%). Kõik Hemlibra kliinilistes uuringutes teatatud ISR-id olid mittetõsised ja kerge kuni mõõduka intensiivsusega ning 95% lahenes ilma ravita. Kõige sagedamini teatatud ISR-i sümptomid olid süstekoha erüteem (11%), süstekoha valu (4%) ja süstekoha sügelus (3%).

### Lapsed

Uuritud laste populatsiooni kuulus kokku 107 patsienti, kellest 5 (5%) olid imikud ja väikelapsed (vanuses 1 kuu kuni alla 2 aasta), 55 (51%) olid lapsed (vanuses 2 kuni vähem kui 12 aastat) ja 47 (44%) olid noorukid (vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat).

Hemlibra ohutusprofiil oli üldiselt samasugune imikutel, lastel, noorukitel ja täiskasvanutel.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Hemlibra üleannustamisega on kogemused piiratud.

### Sümptomid

Juhuslik üleannustamine võib põhjustada hüperkoagulatsiooni.

### Ravi

Juhusliku üleannuse saanud patsiendid peavad kohe pöörduma oma arsti poole ja neid tuleb hoolikalt jälgida.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antihemorraagilised ained, teised süsteemsed hemostaatikumid, ATC-kood: B02BX06

## Toimemehhanism

Emitsizumab on humaniseeritud monoklonaalne modifitseeritud immunoglobuliin G4 (IgG4) antikeha, millel on bispetsiifiline antikeha struktuur.

Emitsizumab loob ühenduse aktiveeritud IX faktori ja X faktori vahel, et taastada efektiivse hemostaasi jaoks vajalik puuduoleva aktiveeritud VIII faktori funktsioon.

Emitsizumabil puudub struktuuriline seos või järjestuse homoloogia VIII faktoriga ja sellisena ei indutseeri ega soodusta see VIII faktori otseste inhibiitorite tekkimist.

## *Farmakodünaamika*

Profülaktiline ravi Hemlibraga lühendab aPTT-d ja suurendab VIII faktori teatatud aktiivsust (kasutades kromogeenset analüüsi inimese hüübimisfaktoritega). Need kaks farmakodünaamilist markerit ei peegelda emitsizumabi tegelikku hemostaatilist toimet *in vivo* (aPTT on ülemäära lühenenud ja teatatud VIII faktori aktiivsus võib olla ülehinnatud), kuid annavad suhtelise viite emitsizumabi prokoagulaatiivse toime kohta.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hemlibra efektiivsust rutiinse profülaktikana FVIII inhibiitoritega või inhibiitoriteta A-hemofiiliaga patsientidel on hinnatud neljas kliinilises uuringus (kolm uuringut täiskasvanutel ja noorukitel [HAVEN 3, HAVEN 1 ja HAVEN 4] ning üks uuring lastel [HAVEN 2]).

## **Kliinilised uuringud täiskasvanutel ja noorukitel**

*A-hemofiiliaga patsiendid, kellel ei esine FVIII inhibiitoreid (vanuses  $\geq 12$  eluaastat ja kehakaaluga  $> 40$  kg) (uuring BH30071 – HAVEN 3)*

HAVEN 3 oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud III faasi kliiniline uuring 152-l FVIII inhibiitoriteta raske A-hemofiiliaga meessoost täiskasvanul ja noorukil (vanuses  $\geq 12$  eluaastat ja kehakaaluga  $> 40$  kg), kes olid varem saanud kas episoodilist („ravi vajaduse korral“) või profülaktilist ravi FVIII-ga. Patsiendid said esimesel neljal nädalal subkutaanselt Hemlibrat annuses 3 mg/kg üks kord nädalas, millele järgnes edasine ravi kas annusega 1,5 mg/kg üks kord nädalas (ravirühmad A ja D) või 3 mg/kg iga kahe nädala tagant (ravirühm B) või profülaktika mittekasutamine (ravirühm C). Ravirühma C patsientidel võidi alustada ravi Hemlibraga (annuses 3 mg/kg iga kahe nädala tagant) pärast vähemalt 24-nädalast profülaktikata perioodi. Ravirühmades A ja B oli pärast 24 nädalat lubatud annuse suurendamine kuni annuseni 3 mg/kg üks kord nädalas, kui patsiendil esines kaks või enam uuringu nõuetele vastavat verejooksu (st spontaanne ja kliiniliselt oluline verejooks ravimi tasakaalukontsentratsiooni seisundis). Ravirühma D patsientidel oli lubatud annust suurendada pärast teist uuringu nõuetele vastavat verejooksu. Esmase analüüsi ajal oli säilitusravi annuse suurendamine käimas viiel patsiendil.

Kaheksakümmend üheksa patsienti, kes olid varem saanud episoodilist („ravi vajaduse korral“) ravi FVIII-ga, randomiseeriti vahekorras 2 : 2 : 1 saama Hemlibrat kas üks kord nädalas (ravirühm A; N = 36) või iga kahe nädala tagant (ravirühm B; N = 35) või profülaktilist ravi mitte saama (ravirühm C; N = 18); randomiseerimine oli stratifitseeritud eelneva 24 nädala verejooksude sageduse alusel ( $< 9$  või  $\geq 9$ ). Kuuskümmend kolm patsienti, kes olid varem saanud profülaktilist ravi FVIII-ga, kaasati rühma D ja nad said Hemlibrat annuses 1,5 mg/kg üks kord nädalas.

Uuringu esmane eesmärk oli hinnata varem FVIII-ga episoodiliselt ravitud patsientidel Hemlibra profülaktika efektiivsust üks kord nädalas (ravirühm A) või iga kahe nädala tagant (ravirühm B) manustamise korral võrreldes profülaktika mittekasutamisega (ravirühm C) verejooksude arvu alusel, mis vajavad ravi hüübimisfaktoritega (vt tabel 4). Uuringu teised eesmärgid olid ravirühmade A või B ja ravirühma C randomiseeritud võrdluse hindamine Hemlibra profülaktika efektiivsuse osas kõigi

verejooksude, spontaansete verejooksude, liigeseverejooksude ja sihtliigeste verejooksude (vt tabel 4) arvu vähendamisel ning patsientide ravieelistuste hindamine vastava küsimustiku alusel.

Hemlibra profülaktika efektiivsust võrreldi ka varasema FVIII profülaktikaga (ravirühm D) patsientidel, kes olid enne uuringusse kaasamist osalenud mittesekkuvas uuringus (NIS) (vt tabel 5). Sellesse võrdlusesse kaasati üksnes mittesekkuvas uuringus osalenud patsiendid, sest selles koguti andmeid verejooksude ja ravi kohta sama üksikasjalikult nagu uuringus HAVEN 3.

NIS oli vaatlusuuring, mille peamine eesmärk oli koguda detailseid kliinilisi andmeid verejooksuepisoodide ja hemofiiliaravimite kasutamise kohta A-hemofiiliaga patsientidel väljaspool sekkuvat kliinilist uuringut.

*A-hemofiiliaga patsiendid (vanuses  $\geq 12$  eluaastat), kellel esinevad VIII faktori inhibiitorid (uuring BH29884 – HAVEN 1)*

HAVEN 1 oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud kliiniline uuring 109 meessoost noorukil ja täiskasvanul (vanuses  $\geq 12$  eluaastat), kellel esines A-hemofiilia koos VIII faktori inhibiitoritega ning kes olid varem saanud kas episoodilist või profülaktilist ravi möödamineva aktiivsusega ainetega (aPCC ja rFVIIa). Uuringus said iga nädal Hemlibra profülaktikat (rühmad A, C ja D) – 3 mg/kg üks kord nädalas nelja nädala jooksul, seejärel 1,5 mg/kg üks kord nädalas – või ei saanud profülaktikat (rühm B). Ravirühma B randomiseeritud patsientidel võidi alustada profülaktilist ravi Hemlibraga pärast vähemalt 24-nädalast profülaktikata perioodi. Annuse suurendamine 3 mg/kg-ni üks kord nädalas oli lubatud pärast 24 nädalat Hemlibra profülaktikat patsientidel, kellel esines kaks või enam uuringu nõuetele vastavat verejooksu (st spontaanne ja kinnitatud kliiniliselt oluline verejooks, mis tekkis ravimi tasakaalukontsentratsiooni seisundis). Uuringu esmase analüüsi ajal oli kahel patsiendil käimas säilitusravi annuse suurendamine 3 mg/kg-ni üks kord nädalas.

Viiskümmend kolm patsienti, keda oli varem ravitud episoodiliselt („ravi vajaduse korral“) möödamineva aktiivsusega ainetega, randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama Hemlibra profülaktikat (rühm A) või mitte saama profülaktikat (rühm B), stratifitseerimisega eelneva 24 nädala verejooksude sageduse alusel ( $< 9$  või  $\geq 9$ ).

Nelikümmend üheksa patsienti, keda oli varem ravitud profülaktiliste möödamineva aktiivsusega ainetega, kaasati rühma C saama Hemlibra profülaktikat. Seitse patsienti, keda oli eelnevalt ravitud episoodiliselt („ravi vajaduse korral“) möödamineva aktiivsusega ainetega, kes olid osalenud NIS-is enne käesolevasse uuringusse kaasamist, kuid ei saanud hakata osalema uuringus HAVEN 1 enne rühmade A ja B sulgemist, kaasati rühma D saama Hemlibra profülaktikat.

Uuringu peamine eesmärk oli hinnata patsientidel, keda varem oli ravitud episoodiliselt („ravi vajaduse korral“) möödamineva aktiivsusega ainetega, kord nädalas manustatava Hemlibra profülaktika ravitoimet võrreldes profülaktika puudumisega (rühm A vs rühm B) verejooksude arvule, mis vajasisid ravi hüübimisfaktoritega, aja jooksul (minimaalselt 24 nädalat või kuni ravi katkestamiseni) (vt tabel 6). Rühmade A ja B randomiseeritud võrdluse muud teised eesmärgid olid iganädalase Hemlibra profülaktika efektiivsus kõigi verejooksude, spontaansete verejooksude, liigeseverejooksude ja sihtliigeste verejooksude arvu vähendamisel (vt tabel 6), samuti patsientide tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) ja terviseseisundi hindamine (vt tabelid 9 ja 10). Kõigi uuringus osalevate patsientide keskmine ekspositsiooniaeg (+SD) oli 21,38 nädalat (12,01). Ravirühmades olid keskmised ekspositsiooniajad (+ SD) olid 28,86 nädalat (8,37) rühmas A, 8,79 (3,62) rühmas B, 21,56 (11,85) rühmas C ja 7,08 (3,89) rühmas D. Üks patsient rühmast A lahkus uuringust enne ravi alustamist Hemlibraga.

Uuring hindas samuti iganädalase Hemlibra profülaktika efektiivsust võrreldes varasemate episoodiliste (ravi vajaduse korral) ja profülaktiliste möödamineva aktiivsusega ainetega patsientidel, kes olid osalenud NIS-is enne uuringusse kaasamist (vastavalt rühmad A ja C) (vt tabel 7).

*A-hemofiiliaga patsiendid, kellel esinevad või ei esine hüübimisfaktor VIII inhibiitorid (vanuses ≥ 12 eluaastat) (uuring BO39182 – HAVEN 4)*

Hemlibrat uuriti ühe ravirühmaga mitmekeskesuselises III faasi kliinilises uuringus 41-l meessoost täiskasvanul ja noorukil (vanuses ≥ 12 eluaastat ja kehakaaluga > 40 kg), kellel esines FVIII inhibiitoritega A-hemofiilia või ilma FVIII inhibiitoriteta raske A-hemofiilia ja kes olid varem saanud kas episoodilist („ravi vajaduse korral“) või profülaktilist ravi möödamineva aktiivsusega ainetega või FVIII-ga. Patsiendid said profülaktilist ravi Hemlibraga annuses 3 mg/kg üks kord nädalas esimesel neljal nädalal ja seejärel annuses 6 mg/kg iga nelja nädala tagant.

Uuringu esmane eesmärk oli hinnata Hemlibra profülaktika efektiivsust selle manustamisel iga nelja nädala tagant verejooksude adekvaatse kontrolli säilitamisel, mis põhines ravitud verejooksude arvu. Uuringu teisteks eesmärkideks oli hinnata Hemlibra profülaktika kliinilist efektiivsust kõigi verejooksude, ravitud spontaansete verejooksude, ravitud liigeseverejooksude ja ravitud sihtliigeste verejooksude osas (vt tabel 8). Samuti hinnati vastava küsimustiku alusel patsientide ravieelistusi.

### ***Efektiivsuse tulemused täiskasvanutel ja noorukitel***

#### ***HAVEN 3***

Hemlibra profülaktika efektiivsuse tulemused võrreldes profülaktika mittekasutamisega ravitud verejooksude, kõigi verejooksude, ravitud spontaansete verejooksude, ravitud liigeseverejooksude ja ravitud sihtliigeste verejooksude esinemissageduse osas on esitatud tabelis 4.

**Tabel 4 Uuring HAVEN 3: verejooksude aastane esinemissagedus Hemlibra profülaktika rühmas võrreldes profülaktika mittekasutamise rühmaga ≥ 12-aastastel patsientidel, kellel ei esinenud hüübimisfaktor VIII inhibiitoreid**

<b>Tulemusnäitaja</b>	<b>Rühm C: ilma profülaktikata (N = 18)</b>	<b>Rühm A: Hemlibra 1,5 mg/kg nädalas (N = 36)</b>	<b>Rühm B: Hemlibra 3 mg/kg iga 2 nädala tagant (N = 35)</b>
<b>Ravitud verejooksud</b>			
ABR (95% CI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% vähenemine (RR), p-väärtus	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
ABR mediaan (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
<b>Kõik verejooksud</b>			
ABR (95% CI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% vähenemine (RR), p-väärtus	NA	95% (0,05), < 0,0001	94% (0,06), < 0,0001
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)

<b>Tulemusnäitaja</b>	<b>Rühm C: ilma profülaktikata (N = 18)</b>	<b>Rühm A: Hemlibra 1,5 mg/kg nädalas (N = 36)</b>	<b>Rühm B: Hemlibra 3 mg/kg iga 2 nädala tagant (N = 35)</b>
<b>Ravitud spontaansed verejooksud</b>			
ABR (95% CI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% vähenemine (RR), p-väärtus	NA	94% (0,06), < 0,0001	98% (0,02), < 0,0001
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
<b>Ravitud liigeseverejooksud</b>			
ABR (95% CI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% vähenemine (RR), p-väärtus	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
<b>Ravitud sihtliigeste verejooksud</b>			
ABR (95% CI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% vähenemine (RR), p-väärtus	NA	95% (0,05), < 0,0001	95% (0,05), < 0,0001
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
<p>Sageduste suhe ja usaldusintervall (CI) on saadud negatiivse binoomregressiooni (BNR) mudelist ning p-väärtus stratifitseeritud Waldi testist, mis võrdleb verejooksude sagedust konkreetsete rühmade vahel.</p> <p>Rühm C: sisaldab ainult ilma profülaktikata perioodi.</p> <p>Verejooksu definitsioonid on kohandatud ISTH kriteeriumide alusel.</p> <p>Ravitud verejooksud = verejooksud, mida on ravitud FVIII-ga.</p> <p>Kõik verejooksud = verejooksud, mida on ja ei ole ravitud FVIII-ga.</p> <p>Sisaldab andmeid enne annuse suurendamist patsientide kohta, kellel annust suurendati.</p> <p>Emitsizumabile eksponeeritud patsiendid alustasid küllastusannusega 3 mg/kg nädalas 4 nädala jooksul.</p> <p>ABR = verejooksude aastane esinemissagedus; CI = usaldusintervall; RR = sageduste suhe; IQR = kvartiilidevaheline vahemik, 25. protsentiil kuni 75. protsentiil; NA=ei kohaldata</p>			

Kliinilise uuringu HAVEN 3 patsientidesiseses analüüsis põhjustas Hemlibra profülaktika statistiliselt olulise ( $p < 0,0001$ ) verejooksude esinemissageduse vähenemise (68%) ravitud verejooksude osas võrreldes varasema FVIII profülaktikaga, mille andmed koguti NIS-is enne uuringusse kaasamist (vt tabel 5).

**Tabel 5 Uuring HAVEN 3: verejooksude aastase esinemissageduse patsientidesisene võrdlus (ravitud verejooksud) Hemlibra profülaktika korral võrreldes varasema FVIII profülaktikaga**

<b>Tulemusnäitaja</b>	<b>Rühm D NIS: varasem FVIII profülaktika (N = 48)</b>	<b>Rühm D: Hemlibra 1,5 mg/kg nädalas (N = 48)</b>
Efektiivsusperioodi mediaan (nädalates)	30,1	33,7
<b>Ravitud verejooksud</b>		
ABR (95% CI) a	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% vähenemine (RR), p-väärtus	68% (0,32), < 0,0001	
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
ABR mediaan (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
<p>Sageduste suhe ja usaldusintervall (CI) on saadud negatiivse binoomregressiooni (BNR) mudelist ja p-väärtus stratifitseeritud Waldi testist, mis võrdleb ABR-i konkreetsete rühmade vahel.</p> <p>Patsientidesised võrdlusandmed NIS-ist. Kaasati ainult patsiendid, kes osalesid NIS-is ja uuringus HAVEN 3.</p> <p>Sisaldab andmeid enne annuse suurendamist patsientide kohta, kellel annust suurendati.</p> <p>Ravitud verejooksud = verejooksud, mida on ravitud FVIII-ga. Verejooksu definitsioonid on kohandatud ISTH kriteeriumide alusel. ABR = verejooksude aastane esinemissagedus; CI = usaldusintervall; RR = sageduste suhe; IQR = kvartiilidevaheline vahemik, 25. protsentiil kuni 75. protsentiil</p> <p>Kuigi emitsizumabi profülaktika puhul täheldati suuremat ravijärgimust kui varasema FVIII profülaktika puhul, ei täheldatud ABR-i erinevust patsientide vahel, kelle puhul tuvastati <math>\geq 80\%</math> või <math>&lt; 80\%</math> FVIII profülaktika annuste manustamine vastavalt ravimiteabele (väikeste valimi suuruste tõttu tuleb andmeid tõlgendada ettevaatusega).</p> <p>FVIII lühikese poolväärtusaja tõttu ei ole oodata edasikanduvat toimet pärast selle kasutamise lõpetamist.</p> <p>Järelevalve all tuli manustada ainult esimesed viis emitsizumabi annust, et tagada ohutus ja süstimistehnika oskus. Samaselt FVIII profülaktikaga oli kõigi järgnevate emitsizumabi annuste puhul lubatud ravimi isemanustamine kodus.</p> <p>Kõiki patsiente ravisid hemofiilia ravi spetsialistid, kes kinnitasid piisava FVIII profülaktika manustamist patsientidele, kes kaasati patsientidesisesesse võrdlusesse, toetades samaväärse rutiinse profülaktika kasutamist erinevates keskustes ja patsientidel.</p>		



HAVEN 1

Hemlibra profülaktika efektiivsuse tulemused võrreldes profülaktika mittekasutamise ravitud verejooksude, kõigi verejooksude, ravitud spontaansete verejooksude, ravitud liigeseverejooksude ja ravitud sihtliigete verejooksude esinemissageduse osas on esitatud tabelis 6.

**Tabel 6 HAVEN 1: verejooksude aastane esinemissagedus Hemlibra profülaktika rühmas võrreldes profülaktika mittekasutamise rühmaga  $\geq 12$ -aastastel patsientidel, kellel esinesid hüübimisfaktor VIII inhibiitorid**

Tulemusnäitaja	Rühm B: ilma profülaktikata	Rühm A: 1,5 mg/kg Hemlibrat nädalas
	N = 18	N = 35
<b>Ravitud verejooksud</b>		
ABR (95% CI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% vähenemine (RR), p-väärtus	87% (0,13), < 0,0001	
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Mediaan ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
<b>Kõik verejooksud</b>		
ABR (95% CI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% vähenemine (RR), p-väärtus	80% (0,20), < 0,0001	
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
<b>Ravitud spontaansed verejooksud</b>		
ABR (95% CI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% vähenemine (RR), p-väärtus	92% (0,08), < 0,0001	
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
<b>Ravitud liigeseverejooksud</b>		
ABR (95% CI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% vähenemine (RR), p-väärtus	89% (0,11), 0,0050	
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
<b>Ravitud sihtliigete verejooksud</b>		
ABR (95% CI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% vähenemine (RR), p-väärtus	95% (0,05), 0,0002	
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Sageduste suhe ja usaldusintervall (CI) tulevad negatiivse binoomregressiooni (BNR) mudelist ja p-väärtus stratifitseeritud Waldi testist, mis võrdleb verejooksude sagedust konkreetsete rühmade vahel.</p> <p>Rühm B: sisaldab ainult ilma profülaktikata perioodi.</p> <p>Verejooksu definitsioonid on kohandatud ISTH kriteeriumide alusel.</p> <p>Ravitud verejooksud = verejooksud, mida on ravitud möödmineva aktiivsusega ainetega.</p> <p>Kõik verejooksud = verejooksud, mida on ja ei ole ravitud möödminevamöödamineva aktiivsusega ainetega.</p> <p>Sisaldab andmeid enne annuse suurendamist patsientide kohta, kelle annust suurendati.</p> <p>Emitsizumabile eksponeeritud patsiendid alustasid küllastusannusega 3 mg/kg nädalas 4 nädala jooksul.</p> <p>ABR = verejooksude aastane esinemissagedus; CI = usaldusintervall; RR = sageduste suhe; IQR = kvartiilidevaheline vahemik, 25. protsentiil kuni 75. protsentiil.</p>		

Uuringu HAVEN 1 patsientidesiseses analüüsis põhjustas Hemlibra profülaktika statistiliselt olulise ( $p = 0,0003$ ) ja kliiniliselt olulise verejooksude esinemissageduse vähenemise (79%) ravitud verejooksude osas võrreldes varasema möödamineva aktiivsusega ainetega profülaktikaga, mille andmed koguti NIS-is enne uuringusse kaasamist (vt tabel 7).

**Tabel 7 HAVEN 1: verejooksude aastase esinemissageduse patsientidesisene võrdlus (ravitud verejooksud) Hemlibra profülaktika korral võrreldes varasema möödamineva aktiivsusega ainete profülaktikaga (NIS-is osalenud patsiendid)**

Tulemusnäitaja	Rühm C <sub>NIS</sub> : varasem profülaktika möödamineva aktiivsusega ainetega	Rühm C: Hemlibra 1,5 mg/kg nädalas
	N = 24	N = 24
<b>Ravitud verejooksud</b>		
ABR (95% CI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediaan ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% vähenemine (RR), p-väärtus	79% (0,21), 0,0003	
<p>Sageduste suhe ja usaldusintervall (CI) tulevad negatiivse binoomregressiooni (BNR) mudelist ja p-väärtus stratifitseeritud Waldi testist, mis võrdleb ABR-i konkreetsete rühmade vahel.</p> <p>Patsientidesisesed võrdlusandmed NIS-ist.</p> <p>Kaasati ainult patsiendid, kes osalesid NIS-is ja uuringus HAVEN 1.</p> <p>Sisaldab andmeid enne annuse suurendamist patsientide kohta, kelle annust suurendati.</p> <p>Ravitud verejooksud = verejooksud, mida on ravitud möödamineva aktiivsusega ainetega.</p> <p>Verejooksu definitsioonid on kohandatud ISTH kriteeriumide alusel.</p> <p>ABR = verejooksude aastane esinemissagedus; CI = usaldusintervall; RR = sageduste suhe; IQR = kvartiilidevaheline vahemik, 25. protsentiil kuni 75. protsentiil.</p> <p>Kuigi emitsizumabi profülaktika puhul täheldati suuremat ravijärgimust kui varasema profülaktika puhul möödamineva aktiivsusega ainetega, ei täheldatud ABR-i erinevust patsientide vahel, kelle puhul tuvastati <math>\geq 80\%</math> või <math>&lt; 80\%</math> möödamineva aktiivsusega ainete profülaktika annuste manustamine vastavalt ravimiteabele (väikeste valimi suuruste tõttu tuleb andmeid tõlgendada ettevaatusega).</p> <p>Möödamineva aktiivsusega ainete lühikese poolväärtusaja tõttu ei ole oodata edasikanduvat toimet pärast nende kasutamise lõpetamist.</p> <p>Järelevalve all tuli manustada ainult esimesed viis emitsizumabi annust, et tagada ohutus ja süstimistehnika oskus. Sarnaselt möödamineva aktiivsusega ainete profülaktikaga oli kõigi järgnevate emitsizumabi annuste puhul lubatud ravimi isemanustamine kodus.</p>		

#### HAVEN 4

Iga nelja nädala tagant manustatud Hemlibra profülaktika efektiivsuse esmase analüüsi tulemused ravitud verejooksude, kõigi verejooksude, ravitud spontaansete verejooksude, ravitud liigeseverejooksude ja ravitud sihtliigete verejooksude sageduse osas on esitatud tabelis 8. Efektiivsuse suhtes hinnati 41 patsienti vanuses  $\geq 12$  eluaastat, kelle jälgimisperioodi mediaan oli 25,6 nädalat (vahemik: 24,1...29,4).

**Tabel 8 HAVEN 4: verejooksude aastane esinemissagedus Hemlibra profülaktika korral  $\geq 12$ -aastastel patsientidel, kellel esinesid või ei esinenud hüübimisfaktor VIII inhibiitorid**

	Hemlibra 6 mg/kg Q4W		
Tulemusnäitajad	<sup>a</sup> ABR (95% CI)	<sup>b</sup> ABR mediaan (IQR)	0 verejooksuga patsientide % (95%CI)
N	41	41	41
Ravitud verejooksud	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Kõik verejooksud	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Ravitud spontaansed verejooksud	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Ravitud liigeseverejooksud	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Ravitud sihtliigeste verejooksud	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

<sup>a</sup> Arvutatud negatiivse binominaalse regressiooni (NBR) mudeli alusel  
<sup>b</sup> Arvutatud ABR  
Verejooksu definitsioonid on kohandatud ISTH kriteeriumide alusel.  
Ravitud verejooksud = verejooksud, mida on ravitud FVIII või rFVIIa-ga.  
Kõik verejooksud = verejooksud, mida on ja ei ole ravitud FVIII või rFVIIa-ga.  
Emitsizumabile eksponeeritud patsiendid alustasid küllastusannusega 3 mg/kg nädalas 4 nädala jooksul.  
ABR = verejooksude aastane esinemissagedus; CI = usaldusintervall; RR = sageduste suhe;  
IQR = kvartiilidevaheline vahemik, 25. protsentiil kuni 75. protsentiil; Q4W = iga nelja nädala tagant

### ***Tervisega seotud elukvaliteedi näitajad täiskasvanutel ja noorukitel***

HAVEN-i kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ja noorukitel hinnati patsientide endi teavitatud hemofiiliaga seotud elukvaliteedi tulemusi Haem-A-QoL-i (*Haemophilia-Specific Quality of Life*) täiskasvanute ( $\geq 18$  aastaste) küsimustiku ja selle noorukite versiooni (Haemo-QoL-SF, 8 kuni  $< 18$ -aastastele), füüsilise tervise skoori (st valulik turse, liigesevalu esinemine, valu liigutamisel, pikalt kõndimise raskus ja pikema aja vajamine enda valmisseadmiseks) ja üldskoori (kõigi skooride summa) alusel, mis olid uuringuplaanis määratletud huvipakkuvad tulemusnäitajad. Selleks, et mõõta terviseseisundi muutust, uuriti EQ-5D-5L-i (*EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire*) küsimustiku indeksi kasu skaalat (IUS) ja visuaalset analoogskaalat (VAS).

### ***HAVEN 1 tervisega seotud tulemused***

Selles uuringus olid ravieelsed üldskoorid (keskmine = vastavalt 41,14 ja 44,58) ja füüsilise tervise skaala skoorid (keskmine: = vastavalt 52,41 ja 57,19) sarnased Hemlibra profülaktika ja profülaktika puudumise puhul. Tabelis 9 on toodud võrdluse kokkuvõtte Hemlibra profülaktika rühma (rühm A) ja ilma profülaktikata rühma (rühm B) vahel Haem-A-QoL-i üldskoori ja füüsilise tervise skoori osas pärast 24 ravinädalat, mis on kohandatud algväärtuse suhtes. Iganädalane Hemlibra profülaktika näitas statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist võrreldes profülaktika puudumisega eelnevalt kindlaksmääratud Haem-A-QoL-i füüsilise tervise skaala skoori tulemusnäitajate osas 25. nädala hindamisel.

**Tabel 9 HAVEN 1: Haem-A-QoL-i füüsilise tervise ja üldskoori muutus Hemlibra profülaktika kasutamisel võrreldes mittekasutamisega patsientidel vanuses  $\geq 18$  eluaastat, kellel esinesid hüübimisfaktor VIII inhibiitorid**

Haem-A-QoL 25. nädalal	Rühm B: ilma profülaktikata (n = 14)	Rühm A: Hemlibra 1,5 mg/kg nädalas (n = 25)
<b>Füüsilise tervise skoor (vahemik 0...100)</b>		
Kohandatud keskmine	54,17	32,61
Kohandatud keskmiste erinevus (95% CI)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-väärtus	0,0029	
<b>Üldskoor (vahemik 0...100)</b>		
Kohandatud keskmine	43,21	29,2
Kohandatud keskmiste erinevus (95% CI)	14,01 (5,56; 22,45)	
Rühm B: sisaldab ainult ilma profülaktikata perioodi. Sisaldab andmeid enne annuse suurendamist patsientide kohta, kelle annust suurendati. Emitsizumabile eksponeeritud patsiendid alustasid küllastusannusega 3 mg/kg nädalas 4 nädala jooksul. Haem-A_QoL-i skaala ulatub 0-st 100-ni; madalamad skoorid viitavad paremale tervise seotud elukvaliteedile. Kliiniliselt oluline erinevus: Üldskoor: 7 punkti; füüsiline tervis: 10 punkti. Analüüsid põhinevad nendelt isikutelt saadud andmetel, kes vastasid küsimustele nii uuringu alguse kui 25. nädala hindamisel.		

*HAVEN 1 terviseseisundi tulemused*

Tabelis 10 on toodud võrdluse kokkuvõtte Hemlibra profülaktika rühma (rühm A) ja ilma profülaktikata rühma (rühm B) vahel EQ-5D-5L indeksi kasu skaala ja visuaalse analoogskaala osas pärast 24 ravinädalat, mis on kohandatud algse väärtuse suhtes.

**Tabel 10 HAVEN 1: EQ-5D-5L-i skoorid patsientidel vanuses  $\geq 12$  eluaastat 25. nädalal**

EQ-5D-5L skoorid pärast 24 nädalat	Rühm B: ilma profülaktikata (n = 16)	Rühm A: Hemlibra 1,5 mg/kg nädalas (n = 29)
<b>Visuaalne analoogskaala</b>		
Kohandatud keskmine	74,36	84,08
Kohandatud keskmiste erinevus (95% CI)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
<b>Indeksi kasu skoor</b>		
Kohandatud keskmine	0,65	0,81
Kohandatud keskmiste erinevus (95% CI)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
Rühm B: sisaldab ainult ilma profülaktikata perioodi. Sisaldab andmeid enne annuse suurendamist patsientide kohta, kelle annust suurendati. Emitsizumabile eksponeeritud patsiendid alustasid küllastusannusega 3 mg/kg nädalas 4 nädala jooksul. Suuremad skoorid näitavad paremat elukvaliteeti.  Kliiniliselt oluline erinevus: VAS: 7 punkti, indeksi kasu skoor 0,07 punkti Analüüsid põhinevad nendelt isikutelt saadud andmetel, kes vastasid küsimustele nii uuringu alguse kui 25. nädala hindamisel.		

## Kliiniline uuring lastel

Lapsed (vanus < 12 aasta või 12 kuni 17 aastat, kes kaaluvad < 40 kg), kellel on A-hemofiilia koos VIII faktori inhibiitoritega (uuring BH29992 – HAVEN 2)

Hemlibra iganädalast profülaktikat hinnati ühe rühmaga mitmekeskuselises avatud kliinilises uuringus lastel (vanus < 12 aasta või 12 kuni 17 aastat, kes kaaluvad < 40 kg), kellel on A-hemofiilia koos VIII faktori inhibiitoritega. Patsiendid said Hemlibra profülaktikat annuses 3 mg/kg kord nädalas esimese 4 nädala jooksul, seejärel 1,5 mg/kg üks kord nädalas.

Uuring hindas farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust, sealhulgas iganädalase Hemlibra profülaktika efektiivsust võrreldes varasemate episoodiliste ja profülaktiliste möödamineva aktiivsusega ainetega patsientidel, kes olid osalenud NIS-is enne uuringusse kaasamist (patsientidesisene võrdlus).

### **HAVEN 2 laste uuringu efektiivsustulemused (vaheanalüüs)**

Vaheanalüüsi ajal hinnati efektiivsust 59 patsiendil, kes olid < 12 aastat vanad ja kes olid saanud iganädalast Hemlibra profülaktikat vähemalt 12 nädalat, sealhulgas 4 patsienti vanuses < 2 eluaastat, 17 patsienti vanuses 2 kuni < 6 eluaastat ja 38 patsienti vanuses 6 kuni < 12 eluaastat. Arvutati välja verejooksude aastane esinemissagedus ja 0 verejooksuga patsientide protsent (vt tabel 11). Jälgimisperioodi mediaan nendel patsientidel oli 29,6 nädalat (vahemik: 18,4...63,0 nädalat).

**Tabel 11 HAVEN 2: efektiivsuse ülevaade (vaheanalüüs)**

Tulemusnäitaja	<sup>a</sup> ABR (95% CI) <sup>b</sup> N = 59	<sup>c</sup> ABR mediaan (IQR) <sup>b</sup> N = 59	% Null verejooksu (95% CI) <sup>b</sup> N = 59
Ravitud verejooksud	0,3 (0,3; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Kõik verejooksud	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Ravitud spontaansed verejooksud	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Ravitud liigeseverejooksud	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Ravitud sihtliigeste verejooksud	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR = verejooksude aastane esinemissagedus; CI = usaldusintervall; IQR = kvartiilidevaheline vahemik, 25. protsentiil kuni 75. protsentiil.

<sup>a</sup> Arvutatud negatiivse binominaalse regressiooni (NBR) mudeli alusel.

<sup>b</sup> Efektiivsusandmed ravitud patsientide kohta vanuses < 12 eluaastat, kes olid HAVEN 2 uuringus osalenud vähemalt 12 nädalat (N = 59), sest uuringu peamiseks eesmärgiks oli hinnata ravitoimet sõltuvalt vanusest.

<sup>b</sup> Arvutatud ABR

Verejooksu definitsioonid on kohandatud ISTH kriteeriumide alusel.

Ravitud verejooksud: verejooksud, mida on ravitud möödamineva aktiivsusega ainetega.

Kõik verejooksud: verejooksud, mida on ja ei ole ravitud möödamineva aktiivsusega ainetega

Emitsizumabile eksponeeritud patsiendid alustasid küllastusannusega 3 mg/kg nädalas 4 nädala jooksul.

Patsientidesiseses analüüsis põhjustas Hemlibra iganädalane profülaktika kliiniliselt olulise ravitud verejooksude esinemissageduse vähenemise (98%) 18 lapsel, kes olid saanud Hemlibra profülaktikat vähemalt 12 nädalat võrreldes nende verejooksude sagedusega, mille andmed koguti NIS-i käigus enne uuringusse kaasamist (tabel 12).

**Tabel 12 HAVEN 2: verejooksude aastase esinemissageduse patsientidesisene võrdlus (ravitud verejooksud) Hemlibra profülaktika korral võrreldes varasema möödamineva aktiivsusega ainete profülaktikaga**

Tulemusnäitaja	Varasem ravi möödamineva aktiivsusega ainetega* (N = 18)	Hemlibra profülaktika (N = 18)
<b>Ravitud verejooksud</b>		
ABR (95% CI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% vähenemine (RR)	98% (0,02)	
0 verejooksuga patsientide % (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
ABR mediaan (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)

\*Varasem profülaktiline ravi 15 patsiendil 18-st, varasem episoodiline („ravi ainult vajadusel“) ravi 3 patsiendil.

Sageduste suhe ja usaldusintervall (CI) on saadud negatiivse binoomregressiooni (BNR) mudelist ja p-väärtus stratifitseeritud Waldi testist, mis võrdleb ABR-i konkreetsete rühmade vahel.

Patsientidesisised võrdlusandmed NIS-ist.

Kaasati ainult patsiendid, kes osalesid NIS-is ja uuringus HAVEN 2.

Verejooksu definitsioonid on kohandatud ISTH kriteeriumide alusel.

Ravitud verejooksud: verejooksud, mida on ravitud möödamineva aktiivsusega ainetega.

Emitsizumabile eksponeeritud patsiendid alustasid küllastusannusega 3 mg/kg nädalas 4 nädala jooksul

ABR = verejooksude aastane esinemissagedus; CI = usaldusintervall; RR = sageduste suhe;

IQR = kvartiilidevaheline vahemik, 25. protsentiil kuni 75. protsentiil

Kuigi emitsizumabi profülaktika puhul täheldati suuremat ravijärgimust kui varasema profülaktika puhul möödamineva aktiivsusega ainetega, ei täheldatud ABR-i erinevust patsientide vahel, kelle puhul tuvastati  $\geq 80\%$  või  $< 80\%$  möödamineva aktiivsusega ainete profülaktika annuste manustamine vastavalt ravimiteabele (väikeste valimi suuruste tõttu tuleb andmeid tõlgendada ettevaatusega).

Möödamineva aktiivsusega ainete lühikese poolväärtusaja tõttu ei ole oodata edasikanduvat toimet pärast nende kasutamise lõpetamist.

Järelevalve all tuli manustada ainult esimesed viis emitsizumabi annust, et tagada ohutus ja süstimistehnika oskus. Sarnaselt möödamineva aktiivsusega ainete profülaktikaga oli kõigi järgnevate emitsizumabi annuste puhul lubatud ravimi isemanustamine kodus.

### ***Tulemused tervisega seotud elukvaliteedi osas lastel***

#### *HAVEN 2 uuringu tulemused tervisega seotud elukvaliteedi osas*

Uuringus HAVEN 2 hinnati patsientidel vanuses  $\geq 8$  kuni  $< 12$  eluaastat HRQoL-i 25. nädalal laste Haemo-QoL-SF-i küsimustiku alusel (vt tabel 13). Haemo-QoL-SF-i küsimustik on valiidne ja usaldusväärne HRQoL-i mõõdik. Patsientidel vanuses  $< 12$  eluaastat hinnati HRQoL-i samuti 25. nädalal küsimustiku *Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden* abil, mille täitsid laste hooldajad (vt tabel 13). Kohandatud InhibQoL-i küsimustik on valiidne ja usaldusväärne HRQoL-i mõõdik.

**Tabel 13 HAVEN 2: füüsilise tervise skoori muutus Hemlibra profülaktika kasutamisel võrreldes algtasemega 25. nädalal patsientidel vanuses < 12 eluaastat, hinnatuna patsientide ja nende hooldajate poolt**

	<b>Haemo-QoL-SF</b>
<b>Füüsilise tervise skoor (vahemik 0...100)<sup>a</sup></b>	
Keskmine algtaseme skoor (95% CI) (n = 18)	29,5 (16,4...42,7)
Keskmine muutus võrdluses algtasemega (95% CI) (n = 15)	-21,7 (-37,1 kuni -6,3)
	<i>Adapted InhibQoL with aspects of caregiver burden</i>
<b>Füüsilise tervise skoor (vahemik 0...100)<sup>a</sup></b>	
Keskmine algtaseme skoor (95% CI) (n = 54)	37,2 (31,5...42,8)
Keskmine muutus võrdluses algtasemega (95% CI) (n = 43)	-32,4 (-38,6 kuni -26,2)
<sup>a</sup> Väiksem skoor (skoori muutus negatiivses suunas) tähistab paremat funktsioneerimist. Analüüsid põhinevad nendelt isikutelt saadud andmetel, kes vastasid küsimustele nii uuringu alguse kui 25. nädala hindamisel.	

Möödamineva aktiivsusega ainete või FVIII kasutamise kohta operatsioonide ja protseduuride ajal on kogemused piiratud. Möödamineva aktiivsusega ainete või FVIII kasutamise operatsioonide ja protseduuride ajal määras kindlaks uurija.

Läbimurdeverejooksu korral tuleb emitsizumabi profülaktikat saavaid patsiente ravida olemasolevate ravimeetoditega. Juhised möödamineva aktiivsusega ainete kohta vt lõik 4.4.

### Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, on emitsizumabiga ravitud patsientidel olemas võimalus immuunvastuse tekkimiseks. Kliinilistes uuringutes HAVEN 1–4 uuriti kokku 398 patsienti emitsizumabivastaste antikehade suhtes. Vähem kui 5% patsientidest olid positiivsed emitsizumabivastaste antikehade suhtes ja < 1%-l patsientidest olid emitsizumabivastased antikehad neutraliseeriva toimega (farmakokineetiliste näitajate vähenemise alusel). Efektiivsuse kadumist kirjeldati ühel patsiendil 398-st.

Efektiivsuse kaotuse kliiniliste nähtude korral tuleb kaaluda ravi muutmist.

### Eakad

Hemlibra kasutamine 65-aastastel ja vanematel A-hemofiiliaga patsientidel põhineb täiskasvanutel ning noorukitel läbi viidud uuringutel HAVEN 1, HAVEN 3 ja HAVEN 4. Piiratud andmete tuginedes ei ole tõendeid, mis näitaksid erinevat efektiivsust ja ohutust 65-aastastel ja vanematel patsientidel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Emitsizumabi farmakokineetika määrati mitte-sektsioonanalüüsi abil tervetel inimestel ja kasutades populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmebaasil, mis sisaldas 389 A-hemofiiliaga patsienti.

## Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist A-hemofiiliaga patsientidele oli imendumise poolväärtusaeg 1,6 päeva.

Pärast 3 mg/kg kord nädalas korduvat manustamist esimese 4 nädala jooksul A-hemofiiliaga patsientidele saavutas emitsizumabi keskmine ( $\pm$ SD) minimaalne plasmakontsentratsioon väärtuse  $52,6 \pm 13,6$   $\mu$ g/ml 5. nädalal.

Proгноositud keskmised ( $\pm$ SD)  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  väärtused ning  $C_{max}/C_{min}$  suhe tasakaalukontsentratsiooni seisundis soovitatavate säilitusravi annuste 1,5 mg/kg üks kord nädalas, 3 mg/kg iga kahe nädala tagant ja 6 mg/kg iga nelja nädala tagant korral on esitatud tabelis 14.

**Tabel 14** Emitsizumabi keskmised ( $\pm$ SD) tasakaalukontsentratsiooni seisundi plasmakontsentratsioonid

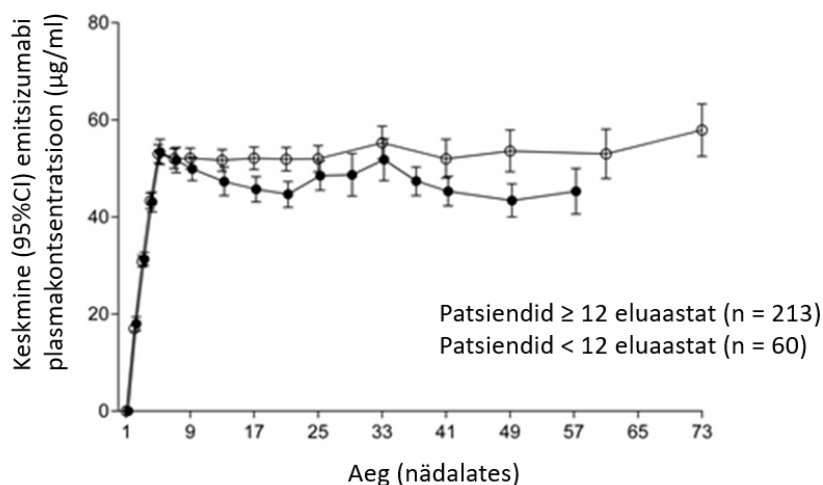
Parameeter	Säilitusannus		
	1,5 mg/kg üks kord nädalas	3 mg/kg iga 2 nädala tagant	6 mg/kg iga nelja nädala tagant
$C_{max, ss}$ ( $\mu$ g/ml)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{keskm, ss}$ ( $\mu$ g/ml)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{min, ss}$ ( $\mu$ g/ml)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{max}/C_{min}$ suhe	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$

$C_{keskm, ss}$  = keskmine plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni seisundis;  $C_{max, ss}$  = maksimaalne plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni seisundis;  $C_{min, ss}$  = minimaalne kontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni seisundis. Farmakokineetilised näitajad on saadud populatsiooni farmakokineetilisest mudelist.

Täiskasvanutel/noorukitel ( $\geq 12$  eluaastat) ja lastel ( $< 12$  eluaastat) täheldati üks kord nädalas annustamise korral (3 mg/kg üks kord nädalas 4 nädala vältel, seejärel 1,5 mg/kg üks kord nädalas) sarnast farmakokineetilist profiili (vt joonis 1).



**Joonis 1**      **Emitsizumabi keskmise ( $\pm 95\%$  CI) plasmakontsentratsiooni-aja kõverad  $\geq 12$ -aastastel patsientidel (uuringud HAVEN 1 ja HAVEN 3) võrreldes  $< 12$ -aastaste patsientidega (uuring HAVEN 2)**



Tervetel osalejatel oli absoluutne biosaadavus pärast 1 mg/kg subkutaanset manustamist vahemikus 80,4% ja 93,1% sõltuvalt süstekohast. Sarnaseid farmakokineetilisi profiile täheldati pärast subkutaanset manustamist kõhtu, õlavarde ja reide. Emitsizumabi võib manustada kordamööda neisse anatoomilistesse piirkondadesse (vt lõik 4.2).

#### Jaotumine

Pärast emitsizumabi intravenooset 0,25 mg/kg üksikannust oli jaotusruumala tasakaalukontsentratsioon 106 ml/kg (st 7,4 l 70-kilosel täiskasvanud).

Näiv jaotusruumala (V/F), mida prognoositakse populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel, oli A-hemofiiliaga patsientidel pärast emitsizumabi mitut subkutaanset annust 10,4 l.

#### Biotransformatsioon

Emitsizumabi metabolismi ei ole uuritud. IgG antikehad kataboliseeritakse peamiselt lüsoosomaalse proteolüüsi teel ja seejärel elimineeritakse kehast või kasutatakse keha poolt uuesti.

#### Eritumine

Pärast 0,25 mg/kg intravenooset manustamist tervetele isikutele oli emitsizumabi kogukliirens 3,26 ml/kg/päevas (st 0,228 l/päevas 70-kilose täiskasvanu puhul) ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg oli 26,7 päeva.

Pärast ühte subkutaanset süsti oli tervetel isikutel eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4...5 nädalat.

Pärast mitut subkutaanset süsti A-hemofiiliaga patsientidele oli näiline kliirens 0,272 l päevas ja näiline eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 26,8 päeva.

## Annuse lineaarsus

Emitsizumabil oli annusega proportsionaalne farmakokineetika A-hemofiiliaga patsientidel pärast Hemlibra esimest annust annusevahemikus 0,3...6 mg/kg. Ekspositsiooni ( $C_{\text{keskm, ss}}$ ) väärtused on võrreldavad korduvate annuste 1,5 mg/kg üks kord nädalas, 3 mg/kg iga 2 nädala järel ja 6 mg/kg iga 4 nädala järel manustamisel.

## Patsientide erirühmad

### *Lapsed*

Vanuse mõju emitsizumabi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas A-hemofiiliaga 5 väikelast (vanuses  $\geq 1$  kuu kuni  $< 2$  aastat), 55 last (vanuses alla 12 aasta) ja 50 noorukit (vanuses 12 kuni  $< 18$  aastat).

Vanus ei mõjutanud emitsizumabi farmakokineetikat lastel.

### *Eakad*

Vanuse mõju emitsizumabi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 13 isikut vanuses 65 aastat ja rohkem (ükski isik ei olnud vanem kui 77 aastat). Suhteline biosaadavus vähenes vanuse kasvades, kuid emitsizumabi farmakokineetika osas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi  $< 65$ -aastaste isikute ja  $\geq 65$ -aastaste isikute vahel.

### *Rass*

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid A-hemofiiliaga patsientidel näitasid, et rass ei mõjutanud emitsizumabi farmakokineetikat. Selle demograafilise teguri tõttu ei ole vaja annust kohandada.

### *Neerukahjustus*

Enamikul A-hemofiiliaga patsientidest oli populatsiooni farmakokineetilises analüüsis normaalne neerufunktsioon ( $N = 332$ ; kreatiniini kliirens [ $CL_{Cr}$ ]  $\geq 90$  ml/min) või kerge neerukahjustus ( $N = 27$ ;  $CL_{Cr}$  60...89 ml/min). Kerge neerukahjustus ei mõjutanud emitsizumabi farmakokineetikat. Hemlibra kasutamise kohta mõõduka neerukahjustusega patsientidel on andmeid piiratud hulgal (üksnes kahel patsiendil oli  $CL_{Cr}$  vahemikus 30...59 ml/min) ning andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad. Mõõduka ja raske neerukahjustuse mõju kohta emitsizumabi farmakokineetikale ei saa lõplikke järeldusi teha.

Emitsizumab on monoklonaalne antikeha ja eritub pigem katabolismi kui renaalse ekskretsiooni kaudu ja eeldatavalt ei ole vaja annust muuta neerukahjustusega patsientidel.

### *Maksakahjustus*

Uuringuid maksakahjustuse mõju kohta emitsizumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Enamusel A-hemofiiliaga patsientidest populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli normaalne maksatalitus (bilirubiin ja  $AST \leq ULN$ ,  $N = 300$ ) või kerge maksakahjustus (bilirubiin  $\leq ULN$  ja  $ASAT > ULN$  või bilirubiin  $1,0...1,5 \times ULN$  ja ükskõik milline  $ASAT$ ,  $N = 51$ ). Üksnes 6 patsiendil oli kerge maksakahjustus ( $1,5 \times ULN < \text{bilirubiin} \leq 3 \times ULN$  ja mistahes  $ASAT$  aktiivsuse suurenemine). Kerge maksakahjustus ei mõjutanud emitsizumabi farmakokineetikat (vt lõik 4.2). Maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiifiliselt testitud emitsizumabi ohutust ja efektiivsust. Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud. Andmed Hemlibra kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel puuduvad.

Emitsizumab on monoklonaalne antikeha ja eritatakse pigem katabolismi kui maksa metabolismi kaudu ja eeldatavalt ei ole vaja annust muuta maksakahjustusega patsientidel.

### *Muud patsientide erirühmad*

Modelleerimine näitab, et ravimi harvemal manustamisel hüpoalbumineemia ja eakohasest madalama kehakaaluga patsientidele saavutatakse madalamad emitsizumabi ekspositsiooni väärtused; simulatsioonid näitavad, et need patsiendid saavad siiski kasu kliiniliselt olulisest verejooksuepisoodide vältimisest. Kliinilistes uuringutes ei osalenud selliste tunnustega patsiente.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilistes ägeda ja korduvtoksilisuse, sealhulgas ohutusfarmakoloogia ja reproduktiivse toksilisuse tulemusnäitajate uuringutes ei ole ilmnenud erilist ohtu inimesele.

#### Fertiilsus

Emitsizumab ei põhjustanud mingeid muutusi isaste või emaste jaava makaakide reproduktiivorganites kuni suurima testitud annusega 30 mg/kg nädalas (AUC alusel ekvivalentne 11-kordse inimekspositsiooniga suurima annuse 3 mg/kg nädalas korral).

#### Teratogeensus

Emitsizumabi võimalike kõrvaltoimete kohta loote arengule andmed puuduvad.

#### Süstekoha reaktsioonid

Pärast subkutaanset süsti täheldati katseloomadel pöörduvat verejooksu, perivaskulaarset mononukleaarsete rakkude infiltratsiooni, alusnaha degeneratsiooni/nekroosi ja endoteeli turset alusnahas.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiained**

L-arginiin  
L-histidiin  
L-asparagiinhape  
Poloksameer 188  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Hemlibra sobimatust polüpropüleenist või polükarbonaadist süstalde ja roostevabast terasest nõelte vahel ei ole täheldatud.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

Hemlibra 30 mg/ml süstelahus  
2 aastat.

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus  
2 aastat.

Pärast külmikust väljavõtmist võib avamata viaale hoida toatemperatuuril (alla 30 °C) kuni 7 päeva.

Pärast toetemperatuuril hoidmist võin avamata viaalid panna tagasi külmikusse. Kui viaale on hoitud külmikust väljas ja seejärel pandud tagasi külmikusse, ei tohi külmikust väljas oleku koguaeg ületada 7 päeva. Viaale ei tohi kunagi hoida temperatuuril üle 30 °C. Viaalid, mida on hoitud toatemperatuuril üle 7 päeva või mis on kokku puutunud temperatuuridega üle 30 °C tuleb minema visata.

#### Läbistatud viaal ja täidetud süstal

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb ravim kohe ära kasutada pärast viaalist süstlasse viimist. Kui ravimit ei kasutata kohe, on säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).  
Mitte külmutada.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Hemlibra 30 mg/ml süstelahus

3 ml läbipaistvast klaasist I tüüpi viaal butüülkummist korgiga, mis on lamineeritud fluorovaigust kilega ja kroogitud alumiiniumkattega, mis on varustatud plastist äratõmmatava kettaga. Igal karp sisaldab ühe viaali. 30 ml emitsizumabi viaal sisaldab 1 ml süstelahust. Iga karp sisaldab ühte viaali.

#### Hemlibra 150 mg/ml süstelahus

3 ml läbipaistvast klaasist I tüüpi viaal butüülkummist korgiga, mis on lamineeritud fluorovaigust kilega ja kroogitud alumiiniumkattega, mis on varustatud plastist äratõmmatava kettaga. Üks 60 ml emitsizumabi viaal sisaldab 0,4 ml süstelahust kontsentratsiooniga 150 mg/ml. Igal karp sisaldab ühe viaali.

3 ml läbipaistvast klaasist I tüüpi viaal butüülkummist korgiga, mis on lamineeritud fluorovaigust kilega ja kroogitud alumiiniumkattega, mis on varustatud plastist äratõmmatava kettaga. Üks 105 ml emitsizumabi viaal sisaldab 0,7 ml süstelahust kontsentratsiooniga 150 mg/ml. Iga karp sisaldab ühte viaali.

3 ml läbipaistvast klaasist I tüüpi viaal butüülkummist korgiga, mis on lamineeritud fluorovaigust kilega ja kroogitud alumiiniumkattega, mis on varustatud plastist äratõmmatava kettaga. Üks 150 ml emitsizumabi viaal sisaldab 1 ml süstelahust kontsentratsiooniga 150 mg/ml. Iga karp sisaldab ühte viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Hemlibra lahus on steriilne, säilitusainevaba ja kasutusvalmis lahus subkutaanseks süstimiseks, mida ei ole vaja lahjendada.

Enne manustamist tuleb Hemlibrat visuaalselt uurida, et selles ei esineks osakesi ega värvimuutusi. Hemlibra on värvitu kuni veidi kollane lahus. Kui näha on osakesi või ravimi värv on muutunud, tuleb lahus minema visata.

Mitte loksutada.

Hemlibra süstelahuse viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Süstal, üleviimisinõel ja süstenõel on vajalikud Hemlibra lahuse viaalist väljatõmbamiseks ja subkutaanseks süstimiseks.

### **Vt allpool soovitatavaid omadusi**

1 ml süstalt tuleb kasutada kuni 1 ml Hemlibra lahuse süstimiseks ja 2 ml kuni 3 ml süstalt tuleb kasutada üle 1 ml ja kuni 2 ml lahuse süstimiseks.

Vaadake Hemlibra kasutusjuhendit käsitsemisjuhiste saamiseks viaalide kombineerimiseks süstlas. Ettenähtud annuse manustamiseks ei tohi ühes süstlas kokku segada erinevate kontsentratsioonidega Hemlibra viaale (30 mg/ml ja 150 mg/ml).

#### 1 ml süstal

Kriteeriumid: Läbipaistev polüpropüleenist või polükarbonaadist süstal *Luer-lock*-otsaga, gradueeritud 0,01 ml kaupa.

#### 2...3 ml süstal

Kriteeriumid: Läbipaistev polüpropüleenist või polükarbonaadist süstal *Luer-lock*-otsaga, gradueeritud 0,1 ml kaupa.

#### Filtriga üleviimisinõel

Filtriga üleviimisinõela kriteeriumid: Roostevabast terasest *Luer-lock*-ühendusega, läbimõõt 18G, pikkus 35 mm (1½"), sisaldab 5 µm filtrit ja on eelistatavalt poolnüri otsaga.

#### Süstenõel

Kriteeriumid: Roostevabast terasest *Luer-lock*-ühendusega, läbimõõt 26G (lubatud vahemik: 25...27G), pikkus eelistatavalt 9 mm (3/8") või maksimaalselt 13 mm (½"), eelistatavalt sisaldab nõela ohutusseadet.

Vaadake lõiku 4.2 ja pakendi infolehte (lõik 7 Kasutusjuhend) lisateabe saamiseks manustamise kohta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 23. veebruar 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
1211 Wien  
Austria

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.



Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
  - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Hemlibra turustamise algust peab müügiloa hoidja iga liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabedastusvahendid, levitamise meetodid ning programmi muud aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on suurendada teadlikkust ning anda tervishoiutöötajatele ja patsientidele teavet oluliste tuvastatud riskide – trombemboolsete tüsistuste ja trombootilise mikroangiopaatia – kohta, mis on seotud emitsizumabi ja aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentradi (aPCC) samaaegse kasutamisega, samuti eluohtliku verejooksu olulise võimaliku riski kohta, mis on tingitud standardsete hüübimistestide (ei ole usaldusväärsed emitsizumabiga ravi saavatel patsientidel) väärtõlgendamisest, ning anda vastavad tegevusjuhised.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Hemlibra't turustatakse, on kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid/hooldajad, kes hakkavad Hemlibra't välja kirjutama, väljastama või kasutama, ning laboritöötajad saanud järgmised teabematerjalid/nendele ligipääsu:

- Arsti teavitusmaterjal
- Patsiendi/hooldaja teavitusmaterjal
- Laboritöötajate teavitusmaterjal

**Arsti teavitusmaterjal** peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Juhend tervishoiutöötajatele
- Patsiendi teabekaart
- **Juhend tervishoiutöötajatele** sisaldab järgmisi põhielemente:
  - Emitsizumabi lühitutvustus (keemiline klass, toimemehhanism, farmakodünaamika ja näidustus).
  - Asjakohane teave (nt tõsidus, raskus, sagedus, algusaeg, kõrvaltoime pöördumus, kui on kohaldatav) järgmiste Hemlibra kasutamisega seotud kõrvaltoimete puhul:
    - trombemboolsed tüsistused, mis on seotud emitsizumabi ja aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentradi (aPCC) samaaegse kasutamisega;
    - trombootiline mikroangiopaatia, mis on seotud emitsizumabi ja aPCC samaaegse kasutamisega;
    - eluohtlik verejooks standardsete hüübimistestide (ei ole usaldusväärsed emitsizumabiga ravi saavatel patsientidel) väärtõlgendamise tõttu.
  - Juhised möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorite samaaegse kasutamise kohta koos emitsizumabiga, kaasa arvatud järgnev teave:
    - ravi profülaktiliste möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega tuleb lõpetada emitsizumab-ravi alustamisele eelneval päeval;
    - arstid peavad kõigi patsientide ja/või hooldajatega arutama möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorite täpset annust ja manustamiskeemi, mida emitsizumabi profülaktika saamise ajal vajadusel kasutada;
    - emitsizumab suurendab patsiendi verehüübivust ning möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorite annus ja ravi kestus võib vajada kohandamist sõltuvalt verejooksu asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist;
    - kõigi hüübimisfaktorite (aPCC, rFVIIa, FVIII jne) puhul tuleb enne korduvat manustamist kindlaks teha verejooksu esinemine;

- aPCC kasutamisest tuleb hoiduda, välja arvatud juhul, kui puuduvad muud ravivõimalused/alternatiivid, ning aPCC annustamissoovitused juhul, kui aPCC on ainus võimalus;
  - raviarstid peavad aPCC-ravi vajaduse hindamisel hoolikalt kaaluma TMA ja trombemboolia riski verejooksuriskiga.
  - Teave selle kohta, et emitsizumab mõjutab teatud laboratoorsete hüübimistestide tulemusi, mis muudab nende testide usaldusväärsust emitsizumabi kasutamisel, ning hoiatus, et neid teste ei tohi kasutada emitsizumabi aktiivsuse jälgimiseks, hüübimisfaktori asendamisvajaduse määramiseks või FVIII inhibiitorite mõõtmiseks.
  - Teave analüüside ja meetodite kohta, mida emitsizumab ei mõjuta ja mida võib ravi ajal kasutada hüübimisnäitajate jälgimiseks erikaalutlustega FVIII kromogeensete analüüside puhul.
  - Laborianalüüside loetelu, mida emitsizumab ei mõjuta.
  - Meeldetuletus, et patsiendi teabekaart tuleb anda kõigile emitsizumabiga ravi saavatele patsientidele ja juhendada, et nad kannaksid seda kogu aeg endaga kaasas ning näitaksid seda kõigile neid ravivatele tervishoiutöötajatele ja hüübimisteste tegevatele laboritöötajatele.
  - Meeldetuletus, et teavitada tuleb kõigist emitsizumabi kasutamisega seotud kõrvaltoimetest.
- **Patsiendi teabekaart** sisaldab järgmisi põhisõnumeid:
    - Juhised patsientidele, et kaarti tuleb kogu aeg kaasas kanda, kaasa arvatud erakorralises olukorras, ning näidata seda visiitide käigus arstidele, haiglas/kliinikus, hooldajatele, laboritöötajatele või apteekritele, et teavitada emitsizumab-ravist ja riskidest.
    - Teave tõsiste, eluohtlike trombemboolsete tüsistuste või trombootilise mikroangiopaatia kohta, mida on täheldatud emitsizumabi ja aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentraadi (aPCC) samaaegsel kasutamisel emitsizumabi profülaktikat saavatel patsientidel.
    - Juhised möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorite ja emitsizumabi samaaegse kasutamise kohta ning annustamissoovitused patsientidele, kes vajavad perioperatiivselt ravi möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktoritega.
    - Hoiatus, et emitsizumab võib mõjutada teatud laboratoorsete hüübimistestide tulemusi, mis muudab nende usaldusväärsust ning teave selle kohta, et emitsizumab ei mõjuta üksiku faktori analüüsi kromogeensel või immuunmeetodil ja neid võib kasutada ravi ajal hüübimisnäitajate jälgimiseks erikaalutlustega faktor VIII kromogeensete analüüside puhul.
    - Patsiendile emitsizumabi välja kirjutanud arsti kontaktandmed.

**Patsiendi/hooldaja teavitusematerjal** sisaldab:

- Pakendi infoleht
- Juhend patsientidele/hooldajatele
- **Juhend patsientidele/hooldajatele** sisaldab järgmisi põhisõnumeid:
  - Mis ravim on emitsizumab, kuidas emitsizumabi on testitud ja kuidas seda kasutada.
  - Hoiatus möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorite ja Hemlibra samaaegse kasutamisega seotud riskide kohta ning vajadus nõu pidada arstiga, kui patsient saab aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentraati (aPCC) ajal, mil talle kirjutatakse välja või ta saab Hemlibra't.
  - Järgmiste kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite kirjeldus ning meeldetuletus, et sümptomite tekkimisel on tähtis otsekohe lõpetada Hemlibra ja aPCC kasutamine ja teavitada raviarsti:
    - punavereliblede lagunemine (trombootiline mikroangiopaatia),
    - verehüübed (trombemboolia).

- Teave selle kohta, et patsiendile antakse patsiendi teabekaart ning meeldetuletus, et seda tuleb kogu aeg kaasas kanda ja näidata kõigile tervishoiutöötajatele, kes võivad teid ravida.
- Teave selle kohta, et emitsizumab mõjutab teatud laboratoorsete hüübimistestide tulemusi, mis muudab nende usaldusväärsust ning et tähtis on patsiendi teabekaarti näidata igale teid ravivale tervishoiutöötajale ja hüübimisteste tegevale laboritöötajale.
- Meeldetuletus, et raviarsti tuleb teavitada kõigist kõrvaltoimetest.

**Laboritöötaja teavitusmaterjal** sisaldab:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Juhend laboritöötajatele
- **Juhend laboritöötajatele** sisaldab järgmisi põhisõnumeid:
  - Emitsizumabi keemiline klass, toimemehhanism, farmakodünaamika ja näidustus.
  - Teave selle kohta, et emitsizumab mõjutab teatud laboratoorsete hüübimistestide tulemusi, mis muudab nende usaldusväärsust ja ei näita täpselt patsiendi hemostaatilist staatust emitsizumabi profülaktika ajal. Hoiatus, et neid teste ei tohi kasutada emitsizumabi aktiivsuse jälgimiseks, hüübimisfaktori asendamise vajaduse määramiseks või FVIII inhibiitorite mõõtmiseks.
  - Teave analüüside ja meetodite kohta, mida emitsizumab ei mõjuta ja mida võib ravi ajal kasutada hüübimisenäitajate jälgimiseks erikaalutlustega FVIII kromogeensete analüüside puhul.
  - Laborianalüüside loetelu, mida emitsizumab ei mõjuta.
  - Soovitus, et labor võtaks ühendust patsiendi raviarstiga, et arutada kõrvalekaldeid laborianalüüsides.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hemlibra 30 mg/ml süstelahus  
emitsizumab

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 1 ml viaal sisaldab 30 mg emitsizumabi kontsentratsioonis 30 mg/ml.

**3. ABIAINED**

L-arginiin, L-histidiin, L-asparagiinhape, poloksameer 188, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal  
30 mg / 1 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Subkutaanseks manustamiseks  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte külmutada.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1271/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

hemlibra 30 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Hemlibra 30 mg/ml süstelahus  
emitsizumab  
Subkutaanses manustamiseks

**2. MANUSTAMISVIIS**

Mitte loksutada.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

30 mg/1 ml

**6. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus  
emitsizumab

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 0,4 ml viaal sisaldab 60 mg emitsizumabi kontsentratsioonis 150 mg/ml.

**3. ABIAINED**

L-arginiin, L-histidiin, L-asparagiinhape, poloksameer 188, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal  
60 mg /0,4 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Subkutaansiks manustamiseks  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte külmutada.  
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1271/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

hemlibra 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus  
emitsizumab  
Subkutaanseks manustamiseks

**2. MANUSTAMISVIIS**

Mitte loksutada.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

60 mg / 0,4 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus  
emitsizumab

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 0,7 ml viaal sisaldab 105 mg emitsizumabi kontsentratsioonis 150 mg/ml.

**3. ABIAINED**

L-arginiin, L-histidiin, L-asparagiinhape, poloksameer 188, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal  
105 mg / 0,7 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Subkutaansiks manustamiseks  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte külmutada.  
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1271/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

hemlibra 105 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus  
emitsizumab  
Subkutaanses manustamiseks

**2. MANUSTAMISVIIS**

Mitte loksutada.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

105 mg / 0,7 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus  
emitsizumab

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 1 ml viaal sisaldab 150 mg emitsizumabi kontsentratsioonis 150 mg/ml.

**3. ABIAINED**

L-arginiin, L-histidiin, L-asparagiinhape, poloksameer 188, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal  
150 mg / 1 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Subkutaanseks manustamiseks  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte külmutada.  
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1271/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

hemlibra 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Hemlibra 150 mg/ml süstelahus  
emitsizumab  
Subkutaanses manustamiseks

**2. MANUSTAMISVIIS**

Mitte loksutada.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

150 mg / 1 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Hemlibra 30 mg/ml süstelahus**

Emitsizumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Hemlibra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hemlibra kasutamist
3. Kuidas Hemlibrat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hemlibrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

#### **1. Mis ravim on Hemlibra ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Hemlibra**

Hemlibra sisaldab toimeainet emitsizumabi. See kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatavate ravimite rühma. Monoklonaalsed antikehad on teatud tüüpi valgud, mis tunnevad ära kehas sihtmärgi ja seonduvad sellega.

##### **Milleks Hemlibrat kasutatakse**

Hemlibra on ravim, mida kasutatakse igas vanuses patsientidel, kellel on

- A-hemofiilia ja on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid
- või raske A-hemofiilia ilma VIII hüübimisfaktori inhibiitorite tekketa (FVIII tase veres on alla 1%).

A-hemofiilia on pärilik haigus, mille põhjuseks on VIII hüübimisfaktori puudulikkus. See on tähtis aine, mis on vajalik vere hüübimiseks ja verejooksu peatamiseks.

See ravim hoiab A-hemofiiliaga inimestel ära verejooksude tekke või vähendab verejooksuepisoodide arvu.

Mõnedel A-hemofiiliaga patsientidel võivad tekkida VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (VIII hüübimisfaktori vastased antikehad), mis takistavad asendusfaktor VIII toimet.

## **Kuidas Hemlibra toimib**

Hemlibra taastab puuduva aktiveeritud VIII faktori funktsiooni, mis on vajalik vere tõhusaks hüübimiseks. Selle struktuur erineb VIII faktori struktuurist, seetõttu ei mõjuta VIII faktori inhibiitorid Hemlibrat.

## **2. Mida on vaja teada enne Hemlibra kasutamist**

### **Ärge kasutage Hemlibrat**

- kui olete emitsizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Hemlibra kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

**Enne, kui hakkate kasutama Hemlibrat, on väga tähtis rääkida oma arstiga sellest, kuidas kasutada möödamineva aktiivsusega aineid Hemlibra kasutamise ajal** (ravimid, mis aitavad verel hüübida, kuid mis töötavad erinevalt VIII faktorist). **Seda seetõttu, et Hemlibra kasutamise ajal võib osutuda vajalikuks möödamineva aktiivsusega ainete ravi muutmine.** Möödamineva aktiivsusega ainete näideteks on aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentraat (aPCC) ja rekombinantne FVIIa (rFVIIa). Raskeid ja potentsiaalselt eluohtlikke kõrvaltoimeid on täheldatud siis, kui aPCC-d kasutati patsientidel, kes said ka Hemlibrat.

**Hemlibra kasutamise ajal võib aPCC kasutamine viia potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkeni.**

### **Olge teadlik aPCC kasutamise potentsiaalsetest rasketest kõrvaltoimetest Hemlibra kasutamise ajal**

Ühes uuringus teatati järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, kui aPCC-d kasutati patsientidel, kes said ka Hemlibrat:

- **Vere punaliblede hävinemine (trombootiline mikroangiopaatia)**
  - See on raske ja potentsiaalselt eluohtlik seisund.
  - Kui inimestel on see seisund, võib kahjustuda veresoonte sisekest ja verehüübed võivad tekkida väikestes veresoontes. Mõnel juhul võib see põhjustada neerude ja teiste elundite kahjustust.
  - Olge ettevaatlikud, kui teil on selle haigusseisundi kõrge risk (kui teil on seda haigusseisundit minevikus esinenud või kui see on esinenud teie pereliikmel) või kui te võtate ravimeid, mis võivad suurendada selle seisundi tekkimise ohtu, näiteks tsüklosporiinid, kiniin või takroliimus.
  - On tähtis teada trombootilise mikroangiopaatia sümptomeid juhuks, kui teil tekib see seisund (vt lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ sümptomite loetelu).

**Lõpetage Hemlibra ja aPCC kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole**, kui te märkate või teie hooldaja märkab ükskõik milliseid trombootilise mikroangiopaatia sümptomeid.

- **Verehüübed (trombemboolia)**

- Harvadel juhtudel võib verehüüve tekkida veresoone sees põhjustades selle umbumise ning võib olla eluohtlik.
- On tähtis teada verehüüvete sümptomeid juhuks, kui teil tekivad verehüübed (vt lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ sümptomite loetelu).

**Lõpetage Hemlibra ja aPCC kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole**, kui te märkate või teie hooldaja märkab ükskõik milliseid verehüüvete sümptomeid teie soontes.

### Alla 1-aastased lapsed

Alla ühe aasta vanustel lastel on veresüsteem veel arenemas. Kui teie laps on alla ühe aasta vanune, võib arst määrata Hemlibra't ainult pärast selle ravimi oodatava kasu ja riski hoolikat kaalumist.

### Muud ravimid ja Hemlibra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

- Mõõdamineva aktiivsusega ainete kasutamine Hemlibra kasutamise ajal
  - **Enne Hemlibra kasutamise alustamist rääkige oma arstiga ja järgige hoolikalt tema juhiseid selle kohta, millal kasutada mõõdamineva aktiivsusega ainet ja millist annust ja raviskeemi kasutada.** Hemlibra suurendab teie vere hüübimisvõimet. Seetõttu võib vajalik mõõdamineva aktiivsusega ainete annus olla väiksem, kui annus, mida kasutasite enne ravi alustamist Hemlibraga.
  - **Kasutage aPCC-d** ainult juhul, kui ükski muu ravivõimalus ei ole sobilik. Kui siiski aPCC on vajalik, rääkige oma arstiga, kui teile tundub, et vajate suuremat aPCC koguannust, kui 50 ühikut/kg. Lisateabe saamiseks aPCC kasutamise kohta Hemlibra saamise ajal vaadake lõigust 2: Pidage silmas aPCC kasutamisest tingitud potentsiaalseid raskeid kõrvaltoimeid Hemlibra kasutamise ajal“.
  - Vaatamata piiratud kogemusele fibrinolüütikumide ja aPCC või rFVIIa Hemlibraga samaaegsel manustamisel, peate silmas pidama, et siiski esineb trombootiliste tüsistuste tekkimise võimalus, kasutades antifibrinolüütikume, manustatuna intravenoosselt koos aPCC või rFVIIa-ga.

### Laboratoorsed analüüsid

Rääkige oma arstile, kui te kasutate Hemlibrat, enne kui teile tehakse laboratoorseid analüüse, mis mõeldavad, kui hästi teie veri hüübib. See on vajalik, kuna Hemlibra võib häirida mõnda neist laboratoorsetest analüüsides, põhjustades ebatäpseid tulemusi.

### Rasedus ja imetamine

- Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (kontratseptsiooni) ravi ajal Hemlibraga ja 6 kuu jooksul pärast viimast Hemlibra süsti.
- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst kaalub teie poolt Hemlibra võtmise kasulikkust võrreldes riskiga teie lapsele.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

## 3. Kuidas Hemlibrat kasutada

Hemlibra on saadaval ühekordselt kasutatavates viaalides kasutusvalmis lahuseks, mida ei ole vaja lahjendada.

Teie ravi Hemlibraga alustab arst, kes on kvalifitseeritud ravima hemofiiliaga patsiente. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

## Andmete ülesmärkimine

Iga kord, kui te Hemlibrat kasutate, märkige üles ravimi nimi ja partii number.

## Kui palju Hemlibrat kasutada

Hemlibra annus sõltub teie kehakaalust ja teie arst arvutab süstitava koguse (mg) ja vastava koguse Hemlibra lahuse (milliliitrites):

- **Küllastusannus (1. kuni 4. nädal):** annus on 3 milligrammi teie kehakaalu iga 1 kilogrammi kohta, süstituna üks kord nädalas.
- **Säilitusannus (5. nädal ja edasi):** annus on kas 1,5 milligrammi teie kehakaalu iga 1 kilogrammi kohta, süstituna üks kord nädalas, 3 milligrammi teie kehakaalu iga 1 kilogrammi kohta, süstituna üks kord iga 2 nädala tagant, või 6 milligrammi teie kehakaalu iga 1 kilogrammi kohta, süstituna üks kord iga 4 nädala tagant.

Otsus, kas kasutada säilitusravi annust 1,5 mg/kg üks kord nädalas, 3 mg/kg üks kord iga kahe nädala tagant või 6 mg/kg üks kord iga nelja nädala tagant, tuleb langetada koos oma arsti ja vajaduse korral ka koos oma hooldajaga nõu pidades.

Süstitavas kogumahus **ei tohi** ühes süstlas kokku segada erinevaid Hemlibra kontsentratsioone (30 mg/ml ja 150 mg/ml).

Igal süstimisel manustatud Hemlibra lahuse kogus ei tohi olla suurem kui 2 ml.

## Kuidas Hemlibrat manustatakse

**Kui Hemlibra süste teete teie või teeb teie hooldaja, peate teie ja teie hooldaja tähelepanelikult lugema ja järgima juhiseid, mis on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhend“.**

- Hemlibrat manustatakse nahaaluse süstina (subkutaanselt).
- Teie arst või meditsiiniõde näitab teile, kuidas Hemlibrat süstida.
- Pärast seda, kui teie olete saanud väljaõppe, peaksite olema võimeline süstima seda ravimit kodus, kas ise või hooldaja abiga.
- Nõela õigeks sisestamiseks naha alla pigistage puhtas süstekohas vaba käe sõrmede vahele nahavolt. Nahavoldi kokkupigistamine on vajalik selleks, et tagada süstimine naha alla (rasvkoesse), kuid mitte sügavamale (lihasesse). Lihasesse süstimine võib põhjustada ebamugavust.
- Valmistage ette ja tehke süst puhastes ja mikroobivabades tingimustes kasutades aseptilist tehnikat. Teie arst või meditsiiniõde annab teile selle kohta lisateavet.

## Kuhu Hemlibrat süstida

- Teie arst näitab teile, millistesse kehapiirkondadesse on sobilik Hemlibrat süstida.
- Soovitavad süstekohad on: piha esikülj (alakõht), õlavarte ülemised välisküljed või reite esiküljed. Süstige ainult soovitatud kohtadesse.
- Iga süsti tegemiseks, kasutage erinevat kehapiirkonda kui eelmisel korral.
- Ärge süstige sinna, kus nahk on punane, verevalumitega, õrn, kõva või piirkondadesse, kus esinevad sünnimärgid või armid.
- Hemlibrat kasutades tuleb teised naha alla süstitavad ravimid süstida erinevasse piirkonda.

## Süstalde ja nõelte kasutamine

- Hemlibra lahuse viaalist süstlasse väljatõmbamiseks ja selle naha alla süstimiseks kasutatakse süstalt, 5-mikromeetrise filtriga üleviimismõela ja süstenõela.

- Süstlaid, filtriga üleviimisinõelu ja süstenõelu käesolevas pakendis ei ole. Lisateavet vaadake lõigust 6 „Mida on vaja Hemlibra manustamiseks, mis ei sisaldu selles pakendis“.
- Veenduge, et te kasutate uut süstenõela iga süsti jaoks ja visake see minema pärast ühekordset kasutamist.
- 1 ml süstalt tuleb kasutada kuni 1 ml Hemlibra lahuse süstimiseks.
- 2 ml kuni 3 ml süstalt tuleb kasutada üle 1 ml ja kuni 2 ml Hemlibra lahuse süstimiseks.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Hemlibrat võib kasutada igas vanuses lastel ja noorukitel.

- Laps võib ravimit ise süstida, kuid lapse tervishoiutöötaja ja vanem või hooldaja peavad selles kokku leppima. Endale süstimist ei soovitata alla 7-aastastele lastele.

### **Kui te kasutate Hemlibrat rohkem kui ette nähtud**

Kui te kasutate Hemlibrat rohkem kui ette nähtud, rääkige kohe oma arstile. See on vajalik, kuna teil võib esineda kõrvaltoimete, nagu verehüüvete, tekkimise risk. Kasutage Hemlibrat alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Kui te unustate Hemlibrat kasutada**

- Kui te unustate oma plaanitud süsti, süstige unustatud annus niipea kui võimalik enne järgmise plaanitud annuse päeva. Seejärel süstige ravimit, nagu on plaanitud. Ärge manustage samal päeval kahte annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.
- Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

### **Kui te lõpetate Hemlibra kasutamise**

Ärge lõpetage Hemlibra kasutamist arstiga nõu pidamata. Kui te lõpetate Hemlibra kasutamise, ei pruugi te enam olla kaitstud verejooksude eest.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **aPCC kasutamise rasked kõrvaltoimed Hemlibra saamise ajal**

**Lõpetage Hemlibra ja aPCC kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole**, kui te märkate või teie hooldaja märkab ükskõik milliseid järgnevaid kõrvaltoimeid:

- **Vere punaliblede hävinemine (trombootiline mikroangiopaatia):**
  - segasus, nõrkus, käte ja jalgade turse, naha ja silmade kollasus, ebamäärane kõhu- või seljavalu, halb enesetunne (iiveldus), oksendamine või vähem urineerimine - need sümptomid võivad olla trombootilise mikroangiopaatia nähtudeks.
- **Verehüübed (trombemboolia):**
  - turse, soojatunne, valu või punetus - need sümptomid võivad olla nahapinna lähedal oleva veeni verehüübe nähtudeks.
  - peavalu, näo tuimus, silmavalu või turse või nägemishäire - need sümptomid võivad olla teie silma taga oleva veeni verehüübe nähtudeks.
  - naha mustaks muutumine - see sümptom võib olla nahakoe raske kahjustuse nähuks.

## Muud kõrvaltoimed Hemlibra kasutamisel

**Väga sage:** võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

- reaktsioon piirkonnas, kuhu tehti süst (punetus, sügelus, valu)
- peavalu
- liigesevalu

**Sage:** võib esineda kuni 1 inimesel 10st

- palavik
- lihasevalud
- kõhulahtisus

**Aeg-ajalt:** võib esineda kuni 1 inimesel 100st

- vere punaliblede hävimine (trombootiline mikroangiopaatia)
- verehüüve teie silma taga olevas veenis (kavernoosinuse tromboos)
- nahakoe raske kahjustus (nahanekroos)
- verehüüve nahapinna lähedal olevas veenis (pindmine tromboflebiit)

## Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Hemlibrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Säilitada originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast külmikust väljavõtmist võib avamata viaale hoida toatemperatuuril (alla 30°C) kuni 7 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist võib avamata viaalid panna tagasi külmikusse. Kogu aeg, mil ravimit hoitakse toatemperatuuril, ei tohi ületada 7 päeva.

Visake minema viaalid, mida on hoitud toatemperatuuril üle 7 päeva või mis on kokku puutunud temperatuuridega üle 30°C.

Pärast viaalist süstlasse tõmbamist kasutage Hemlibrat kohe. Ärge külmutage süstlas olevat lahust.

Enne ravimi kasutamist kontrollige lahust osakeste või värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema värvitu kuni veidi kollane. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et lahus on hägune, muutnud värvi või sisaldab nähtavaid osakesi.

Hävitage allesjäänud lahus sobivalt. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.



## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Hemlibra sisaldab

- Toimeaine on emitsizumab. Üks Hemlibra viaal sisaldab 30 mg (1 ml kontsentratsioonis 30 mg/ml) emitsizumabi.
- Abiained on L-arginiin, L-histidiin, L-asparagiinhape, poloksameer 188 ja süstevesi.

### Kuidas Hemlibra välja näeb ja pakendi sisu

- Hemlibra süstitav lahus.
- See on värvitu kuni veidi kollane lahus.

Üks Hemlibra pakend sisaldab 1 klaasviaali.

### Mida on vaja Hemlibra manustamiseks, mis ei sisaldu selles pakendis

Süstal, üleviimise nõel ja süstenõel on vajalikud Hemlibra lahuse viaalist süstlasse väljatõmbamiseks ja selle naha alla süstimiseks (vt lõik 7 „Kasutusjuhend“).

### Süstlad

- **1 ml süstal:** läbipaistev polüpropüleenist või polükarbonaadist süstal *Luer-lock*-otsaga, gradueeritud 0,01 ml kaupa **või**
- **2 kuni 3 ml süstal:** läbipaistev polüpropüleenist või polükarbonaadist süstal *Luer-lock*-otsaga, gradueeritud 0,1 ml kaupa.

### Nõelad

- **Filtriga üleviimise nõel:** roostevabast terasest *Luer-lock*-ühendusega, läbimõõt 18 G, pikkus 35 mm (1½"), mis sisaldab 5-mikromeetrist filtrit ja on eelistatavalt poolnõri otsaga, **ja**
- **Süstenõel:** roostevabast terasest *Luer-lock*-ühendusega, läbimõõt 26 G (lubatud vahemik: 25...27 G), pikkus eelistatavalt 9 mm (3/8") või maksimaalselt 13 mm (½"), eelistatavalt sisaldab nõela ohutusseadet.

### Müügiloo hoidja

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

### Tootjad

Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
A-1211 Wien  
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**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 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 23 446 800

**Danmark**

Roche 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

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 22 345 18 88

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 2 52638201

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

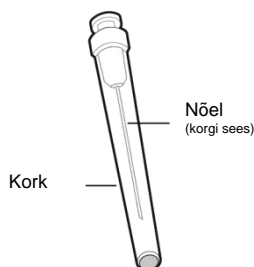
Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>

## 7. Kasutusjuhend

### Filtriga üleviimismõel (HEMLIBRA üleviimiseks viaalist süstlasse)



#### Kasutusjuhend Hemlibra Süst Üheannuselised viaalid

Enne Hemlibra süstimist peate olema läbi lugenud kasutusjuhendi, sellest aru saanud ja seda järgima. Teie tervishoiutöötaja peab näitama teile, kuidas Hemlibrat ette valmistada, mõõta ja süstida, enne kui te seda esimest korda kasutate. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

#### Tähtis teave

- **Ärge** süstige ennast või kedagi teist, kui teie tervishoiutöötaja ei ole teile näidanud, kuidas seda tehakse.
- Kontrollige, et karbil ja viaali sildil oleks nimi Hemlibra.
- Enne viaali avamist lugege viaali silti veendumaks, et teil on olemas vajalik(ud) ravimi tugevus(ed), et manustada teile määratud annus. Sõltuvalt teie annusest võib teil vaja minna enam kui 1 viaali, et saada kogu määratud annus.
- Kontrollige karbil ja viaali sildil olevat kõlblikkusaega. **Ärge** kasutage pärast kõlblikkusaja lõppu.
- **Kasutage viaali ainult üks kord.** Pärast annuse süstimist visake minema viaali jäänud kasutamata Hemlibra. Ärge säilitage kasutamata ravimit viaalis hilisemaks kasutamiseks.
- **Kasutage ainult teile välja kirjutatud süstlaid, üleviimismõelu ja süstenõelu.**
- **Kasutage süstlaid, üleviimismõelu ja süstenõelu ainult üks kord. Hävitage kõik kasutatud süstlad ja nõelad.**
- Kui teile määratud annus on suurem kui 2 ml, peate manustama enam kui ühe (1) Hemlibra nahaaluse süsti; võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga sobivate süstimisjuhiste saamiseks.
- Süstige ravimit ainult naha alla.

#### Hemlibra viaalide, nõelte ja süstalde säilitamine

- Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.
- Hoida viaale, nõelu ja süstlaid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Hoida viaali külmkapis.

- **Mitte** lasta külmuda.
- **Mitte** loksutada viaali.
- Võtke viaal külmkapist välja 15 minutit enne kasutamist ja laske sel soojeneda toatemperatuurini (alla 30°C) enne süsti ettevalmistamist.
- Pärast külmkapist väljavõtmist võib avamata viaali hoida toatemperatuuril kuni 7 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist võib avamata viaalid panna tagasi külmkappi. Kogu säilitusaeg väljaspool külmkappi ja toatemperatuuril ei tohi ületada 7 päeva.
- Visake minema viaalid, mida on hoitud toatemperatuuril üle 7 päeva või mis on kokku puutunud temperatuuridega üle 30 °C.
- Hoida üleviimisinõel, süstenõel ja süstal kuivana.

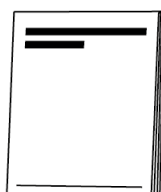
#### Ravimi ja tarvikute kontrollimine:

- Pange valmis kõik allpool loetletud tarvikud süsti ettevalmistamiseks ja süstimiseks.
- **Kontrollige** karbil, viaali sildil ja allpool loetletud tarvikutel olevat kõlblikkusaega. **Ärge** kasutage pärast kõlblikkusaja lõppu.
- **Ärge kasutage** viaali, kui:
  - ravim on hägune, ähmane või värviline;
  - ravim sisaldab osakesi;
  - korgil puudub kate.
- Uurige tarvikuid kahjustuste suhtes. **Ärge kasutage**, kui need tunduvad olevat kahjustatud või on maha kukkunud.
- Pange tarvikud puhtale hästivalgustatud tasasele tööpinnale.

KARBIS ON:

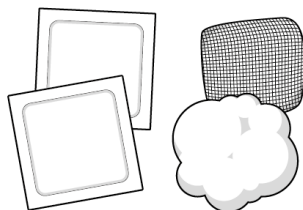


- **Ravimit sisaldav viaal**

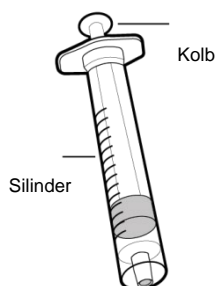


- **Hemlibra kasutusjuhend**

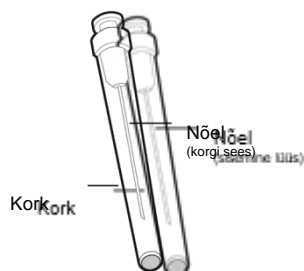
## KARBIS EI OLE:



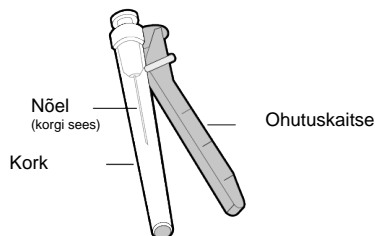
- **Alkoholilapid**  
**Märkus.** Kui teil on vaja kasutada enam kui 1 viaali oma määratud annuse saamiseks, peate igal viaalil kasutama uut alkoholilappi.
- **Marlside**
- **Vatitampoon**



- **Süstal**  
**Märkus.** Kuni 1 ml süstimiseks kasutage **1 ml süstalt**.  
Koguse vahemikus 1 ml kuni 2 ml süstimiseks kasutage **2 ml või 3 ml süstalt**.



- **18 G üleviimise nõel 5-mikromeetrise filtriga**  
**Märkus.** Kui teil on vaja kasutada enam kui 1 viaali oma määratud annuse saamiseks, peate igal viaalil kasutama uut üleviimise nõela.  
**Ärge** kasutage üleviimise nõela ravimi süstimiseks.



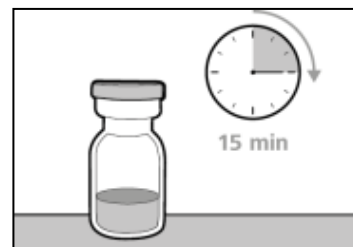
- **26 G süstenõel koos ohutuskaitsega**  
**Ärge** kasutage süstenõela ravimi väljatõmbamiseks viaalist.



- **Teravate esemete mahuti**

#### Valmistuge:

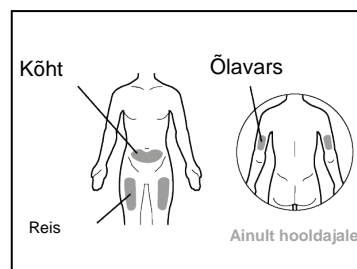
- Enne kasutamist laske viaal(id) soojeneda toatemperatuurini umbes 15 minutit puhtal siledal pinnal eemal otsesest päikesevalgusest.
- Ärge proovige viaali mingil muul moel soojendada.
- **Peske käed** põhjalikult seebi ja veega.



**Joonis A**

#### Süstekoha valimine ja ettevalmistamine:

- Puhastage valitud süstekoha piirkond alkoholilapiga.
- Laske nahal umbes 10 sekundit kuivada. Ärge puudutage, lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale enne süstimist.



**Joonis B**

#### Te saate süstimiseks kasutada:

- reit (ees ja keskel);
- kõhupiirkonda (välja arvatud 5 cm naba ümber);
- õlavarre ülaosa väliskülge (ainult siis, kui süsti teeb hooldaja).
- Te peate kasutama iga kord süstimiseks erinevat süstekohta, mis on vähemalt 2,5 cm eemal eelmiseks süstiks kasutatud piirkonnast.
- Ärge süstige piirkondadesse, mida võib ärritada vöörihm või püksikumm. Ärge süstige sünnimärkidesse, armidesse, verevalumitesse või piirkondadesse, kus nahk on hell, punane, kõva või katki.

#### Süstla ettevalmistamine süstimiseks

- Ärge puudutage katteta nõelu ega pange neid mingile pinnale pärast kätte eemaldamist.
- Pärast süstla täitmist ravimiga tuleb seda kohe kasutada.
- Pärast süstenõela kätte eemaldamist tuleb süstlas olev ravim süstida naha alla 5 minuti jooksul. Ärge kasutage süstalt, kui nõel puudutab vastu ükskõik millist pinda.

- **Asetage teravate esemete mahutisse kõik kasutatud viaalid, nõelad, viaali-/nõelakatted ja süstlad.**

#### **Oluline teave pärast süsti:**

- Ärge hõõruge süstekohta pärast süsti.
- **Kui näete süstekohal veretilku, võite steriilse vatitampooni või marlisidemega vajutada süstekohale vähemalt 10 sekundit, kuni verejooks on lõppenud.**
- Kui teil on verevalum (väike verejooksu piirkond naha all), võib peale panna ka jääkoti ja õrnalt süstekohale suruda. Kui verejooks ei lõpe, pöörduge oma tervishoiutöötaja poole.

#### **Ravimi ja tarvikute hävitamine**

##### **Tähtis! Hoidke alati teravate esemete mahutit lastele ligipääsmatus kohas.**

- Pange oma kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete mahutisse kohe pärast kasutamist. Ärge visake lahtisi nõelu ja süstlaid olmejäätmete hulka.
- Kui teil puudub teravate esemete mahuti, võite kasutada majapidamismahutit:
  - mis on valmistatud vastupidavast plastist,
  - mida saab sulgeda tiheda torkekindla kaanega nii, et teravad esemed ei saa tulla välja,
  - mis on püstiseisev ja kasutamisel stabiilne,
  - mis on lekkekindel,
  - mis on õigesti märgistatud, hoiatades ohtlike jäätmete eest mahutis.
- Kui teravate esemete mahuti on peaaegu täis, peate järgima kohalikke juhiseid selle hävitamise kohta.
- Ärge visake kasutatud teravate esemete mahuteid olmejäätmete hulka, välja arvatud siis, kui kohalikud juhised seda lubavad. Ärge taaskasutage kasutatud teravate esemete mahutit.

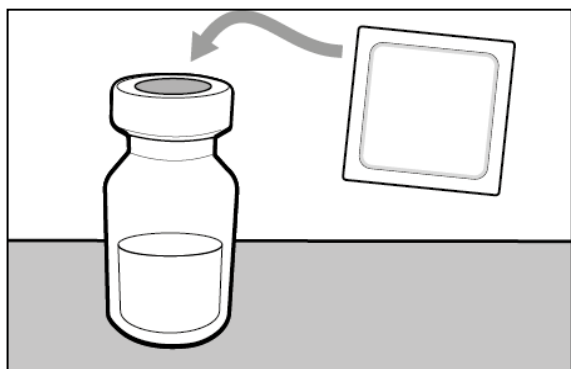


## 1. ETTEVALMISTUS SÜSTIMISEKS

### 1. samm. Eemaldage viaali kate ja puhastage kork

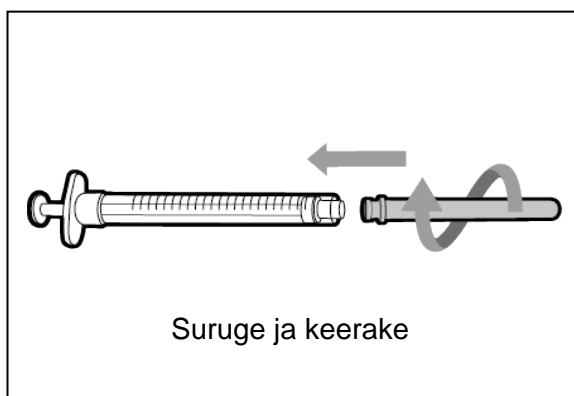


- Võtke viaalilt kate.
- Visake viaali kate teravate esemete mahutisse.

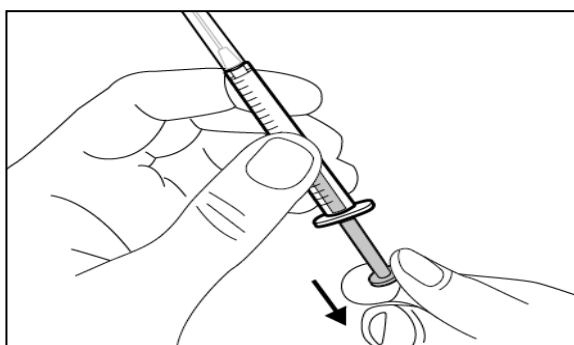


- Puhastage viaali korki alkoholilapiga.

### 2. samm. Kinnitage filtriga üleviimismõel süstla külge

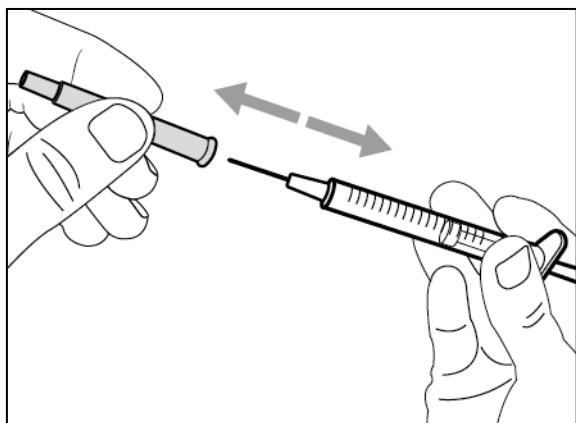


- **Suruge ja keerake filtriga üleviimismõela päripäeva** süstlale, kuni see on täielikult kinnitunud.



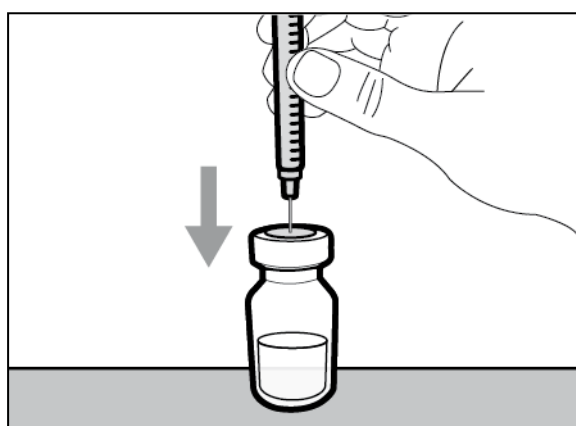
- Tõmmake kolb aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse sama koguse õhku, kui on teile määratud annus.

### 3. samm. Võtke üleviimismõelalt kate

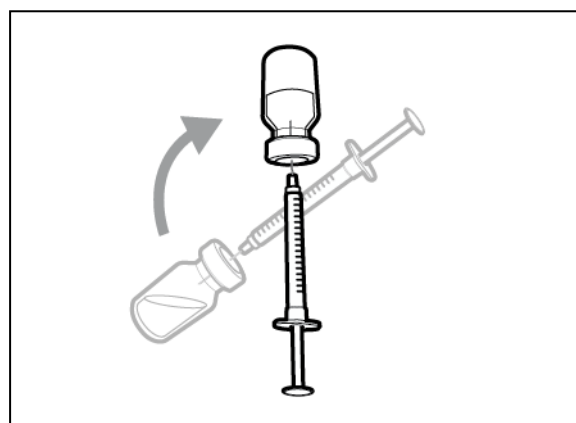


- Hoidke süstalt silindrist nii, et üleviimismõel oleks suunatud üles.
- Eemaldage üleviimismõela kate ettevaatlikult suunaga endast eemale. **Ärge visake katet minema. Pange üleviimismõela kate puhtale tasasele pinnale.** Pärast ravimi üleviimist on teil vaja kate nõelale tagasi panna.
- Ärge puudutage nõelaotsa või pange seda mingile pinnale pärast katte eemaldamist.

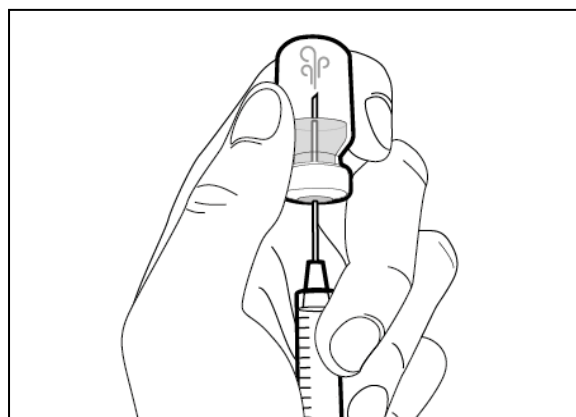
### 4. samm. Süstige viaali õhku



- Hoidke viaali tasasel tööpinnal ja sisestage üleviimismõel koos süstlaga otse alla läbi viaali korgi **keskkoha**.

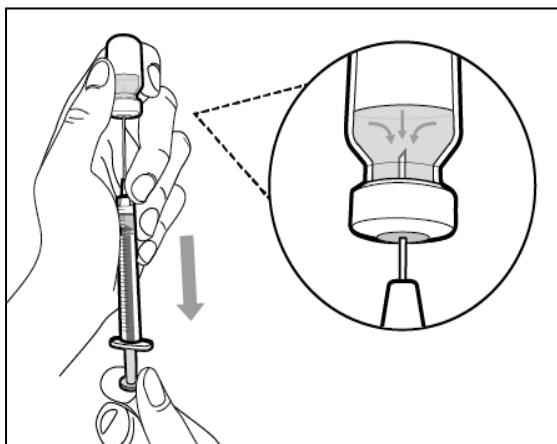


- Hoidke nõela viaalis ja keerake vial tagurpidi.



- Kui nõel on suunatud ülespoole, suruge kolvile, et süstida õhk süstlast **ravimi kohal olevasse tühja ruumi**.
- Hoidke oma sõrmega survet süstla kolvil.
- **Ärge** süstige õhku ravimisse, kuna see võib põhjustada mullide või vahu tekkimist ravimis.

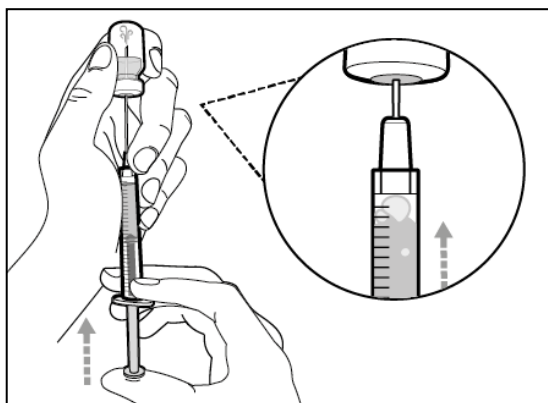
## 5. samm. Ravimi üleviimine süstlasse



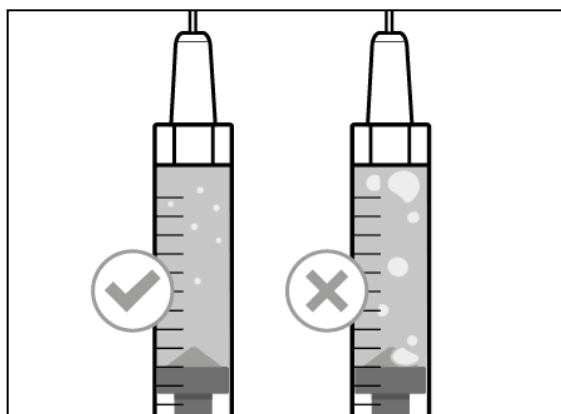
- Tõmmake nõelaotsa allapoole, nii et see paikneks **ravimi sees**.
- Tõmmake kolb **aeglaselt** tagasi, vältimaks õhumullide/vahu teket. Täitke süstal suurema koguse ravimiga, kui on vajalik teile määratud annuse jaoks.
- Olge ettevaatlik, et mitte tõmmata kolbi süstlast välja.

**Tähtis!** Kui teile määratud annus on suurem, kui ravimi kogus viaalis, **tõmmake välja kogu ravim** ja minge edasi lõigu juurde „**Viaalide kombineerimine**“.

## 6. samm. Eemaldage õhumullid



- Hoidke nõela viaalis ja kontrollige, kas süstlas on suuri õhumulle. Suured õhumullid võivad vähendada teile manustatavat annust.
- **Eemaldage suuremad õhumullid koputades** õrnalt sõrmedega süstla silindri, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa. Liigutage nõela nii, et see oleks **ravimist ülalpool** ja vajutage aeglaselt kolvile, et suruda õhumullid süstlast välja.



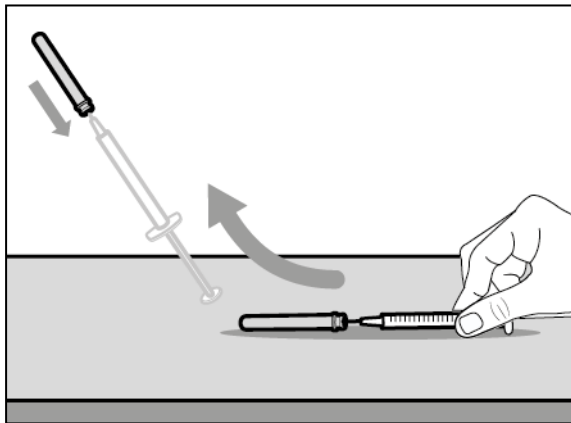
- Kui ravimi kogus süstlas on nüüd sama või väiksem, kui teile määratud annus, liigutage nõelaots **ravimi sisse** ja tõmmake kolb aeglaselt **tagasi**, kuni teil on **rohkem** ravimit, kui on vajalik teile **määratud annuse** jaoks.
- Olge ettevaatlik, et mitte tõmmata kolbi süstlast välja.
- Korrake ülaltoodud samme, kuni olete eemaldanud suured õhumullid.

**Märkus.** Veenduge, et süstlas on piisavalt ravimit annuse jaoks enne järgmise sammu juurde minemist. Kui te ei saa eemaldada kogu ravimit, pöörake viaal püstisse asendisse, et ulatuda allesjäänud koguseni.

**!** Ärge kasutage üleviimismõela ravimi süstimiseks, kuna see võib põhjustada valu ja verejooksu.

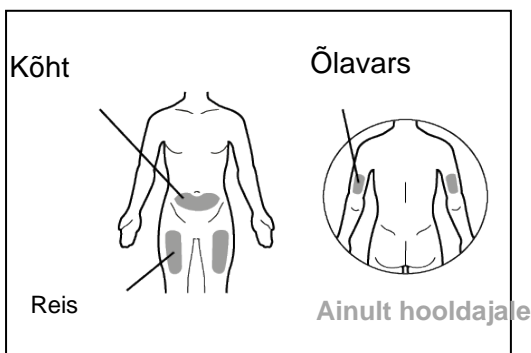
## 2. SÜSTIMINE

7. samm. Pange üleviimismõelale tagasi kate



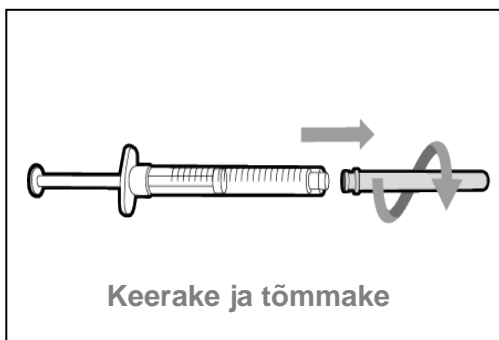
- Eemaldage süstal ja üleviimismõel viaalist.
- **Üht kätt kasutades lükake** üleviimismõel kätte sisse ja **tõstke ülespoole** nõela katmiseks.
- Kui nõel on kaetud, suruge üleviimismõela katet **ühe käega** süstla poole selle külge kinnitamiseks, et vältida enda kogemata nõelaga torkamist.

8. samm. Puhastage süstekoht



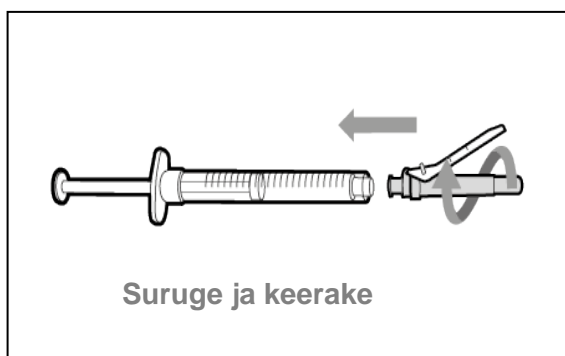
- Valige ja **puhastage** süstekoht alkoholilapiga.

9. samm. Eemaldage üleviimismõel



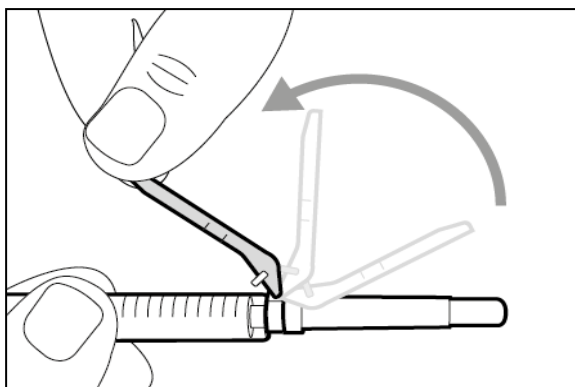
- Eemaldage üleviimismõel süstla küljest keerates seda vastupäeva ja õrnalt tõmmates.
- Visake kasutatud üleviimismõel teravate esemete mahutisse.

### 10. samm. Kinnitage süstenõel süstla külge



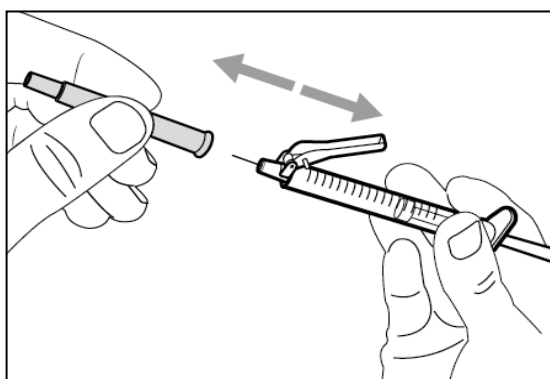
- Suruge ja keerake süstenõela päripäeva süstlale, kuni see on täielikult külge kinnitatud.

### 11. samm. Eemaldage ohutuskaitse



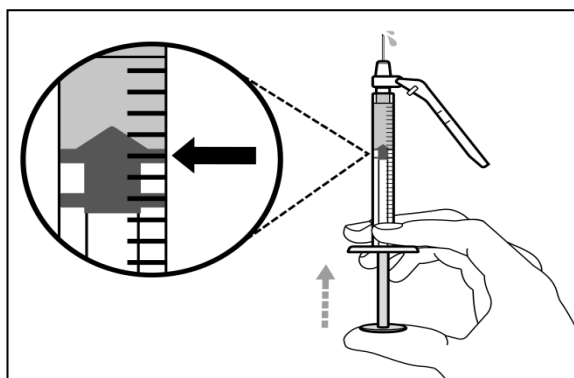
- Liigutage ohutuskaitset nõelast eemale ja süstla silindri **suunas**.

### 12. samm. Eemaldage süstenõela kate



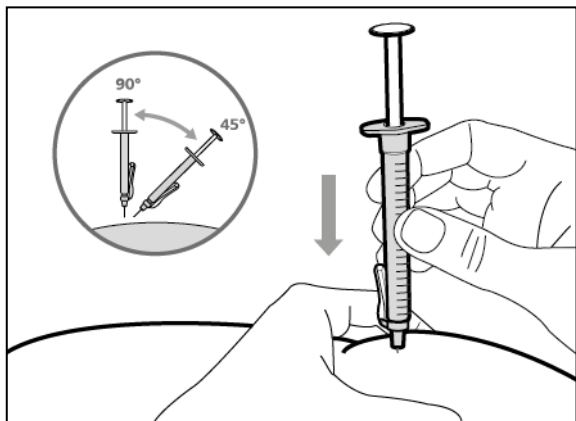
- Tõmmake süstenõela kate **ettevaatlikult** süstlast eemale.
- Visake kate minema teravate esemete mahutisse.
- **Ärge puudutage** nõela otsa ega laske sel puudutada ühtki pinda.
- Pärast süstenõela katte eemaldamist tuleb süstlas olev ravim süstida 5 minuti jooksul.

### 13. samm. Reguleerige kolb määratud annuse juurde



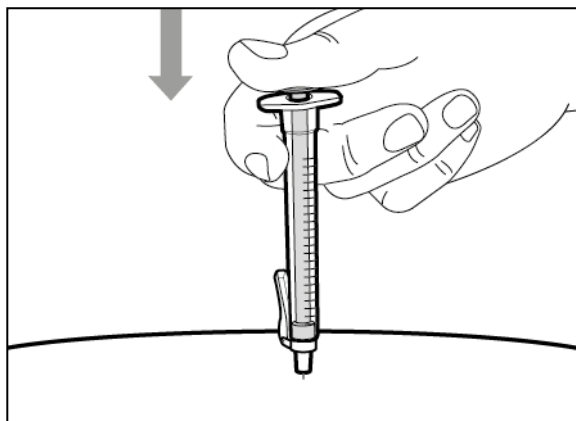
- Hoidke süstalt nõel suunatud üles ja suruge aeglaselt kolb määratud annuse juurde.
- Kontrollige annust, veenduge, et kolvi ülemine äär oleks kohakuti süstlal oleva teile määratud annuse märgiga.

#### 14. samm. Subkutaanne (nahaalne) süstimine



- Pigistage valitud süstekoha nahk volti ja sisestage nõel **45° kuni 90° nurga** all kiire kindla liigutusega. **Ärge** hoidke või vajutage kolbi nõela sisestamise ajal.
- Hoidke süstla asendit ja vabastage volti pigistatud süstekoht.

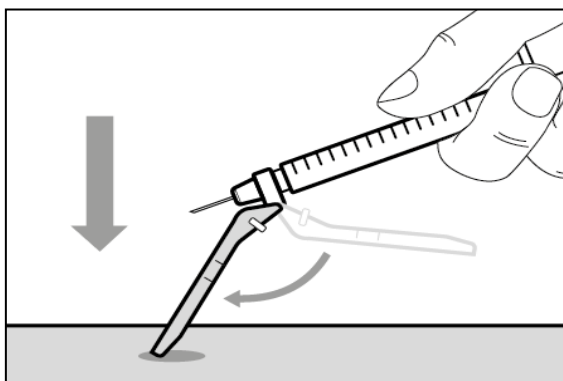
#### 15. samm. Süstige ravim



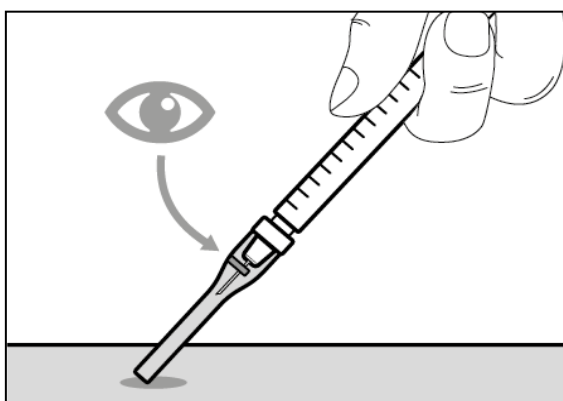
- Süstige aeglaselt kogu ravim surudes õrnalt kolvi lõpuni alla.
- Eemaldage nõel ja süstal süstekohast sama nurga all, nagu sisestati.

### 3. HÄVITAMINE

#### 16. samm. Katke nõel ohutuskaitsega

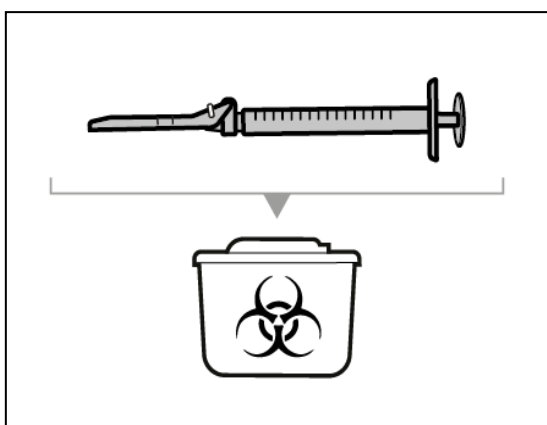


- Liigutage ohutuskaitset edasi 90°, eemale süstla silindrist.
- Hoides süstalt ühe käega, suruge ohutuskaitset alla vastu siledat pinda kindla kiire liigutusega, kuni kuulete klõpsu.



- Kui te ei kuule klõpsu, vaadake, et nõel oleks ohutuskaitsega täielikult kaetud.
- Hoidke kogu aeg oma sõrmi ohutuskaitse taga ja eemal nõelast.
- Ärge eemaldage süstenõela süstla küljest.

#### 17. samm. Hävitage süstal ja nõel.

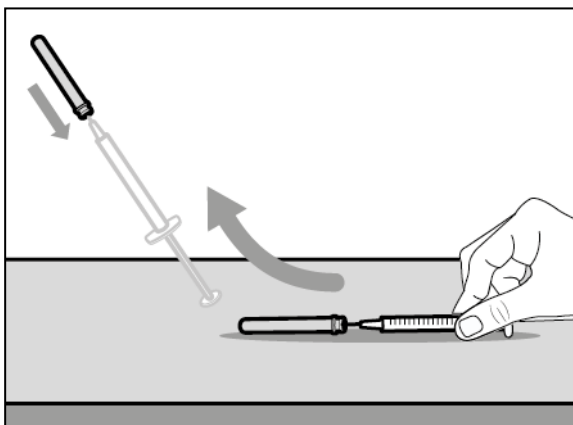


- Pange oma kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete mahutisse kohe pärast kasutamist. Lisateavet vaadake lõigust „Ravimi ja tarvikute hävitamine“.
- Ärge proovige eemaldada kasutatud süstenõela kasutatud süstla küljest.
- Ärge pange süstenõelale katet tagasi.
- Tähtis! Hoidke alati teravate esemete mahutit lastele ligipääsmatus kohas.
- Visake kasutatud korgid, vialid, nõelad ja süstlad teravate esemete mahutisse.

## Viaalide kombineerimine

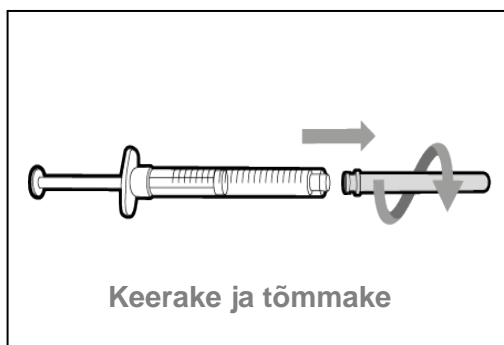
Kui te kasutate enam kui 1 viaali oma määratud annuse saamiseks, järgige neid samme pärast seda, kui olete ravimi esimesest viaalst välja tõmmanud.

### Samm A. Pange üleviimismõelale tagasi kate



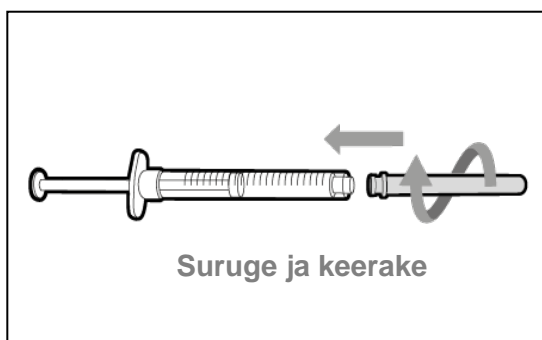
- Eemaldage süstal ja üleviimismõel esimesest viaalst.
- **Üht kätt kasutades** lükake üleviimismõel kate sisse ja tõstke **ülespoole** nõela katmiseks.
- Kui nõel on kaetud, suruge üleviimismõela katet **ühe käega** süstla poole selle külge kinnitamiseks, et vältida enda kogemata nõelaga torkamist.

### Samm B. Eemaldage üleviimismõel



- Eemaldage üleviimismõel süstla küljest, keerates seda vastupäeva ja õrnalt tõmmates.
- Visake kasutatud üleviimismõel teravate esemete mahutisse.

### Samm C. Kinnitage uus filtriga üleviimismõel süstla külge

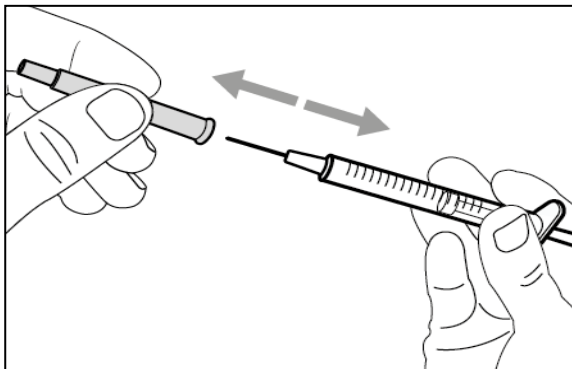


**Märkus.** Peate kasutama uut filtriga üleviimismõela iga kord, kui tõmbate välja ravimit uuest viaalst.

- Suruge ja keerake uus üleviimismõela päripäeva süstlale, kuni see on täielikult külge kinnitatud.
- Tõmmake kolb aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse veidi õhku.

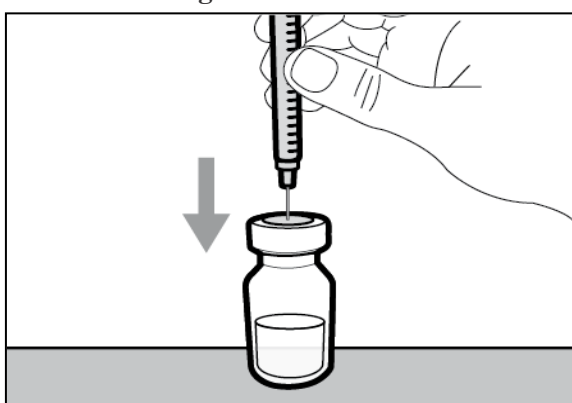


#### Samm D. Võtke üleviimisinõelalt kate

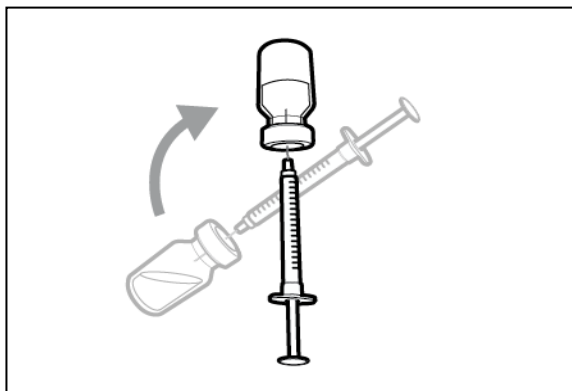


- Hoidke süstalt silindrist nii, et üleviimisinõela kate oleks suunatud üles.
- Eemaldage üleviimisinõela kate ettevaatlikult suunaga endast eemale. **Ärge visake katet** minema. Pärast ravimi viaalist väljatõmbamist on teil vaja kate nõelale tagasi panna.
- **Ärge puudutage** nõela otsa.

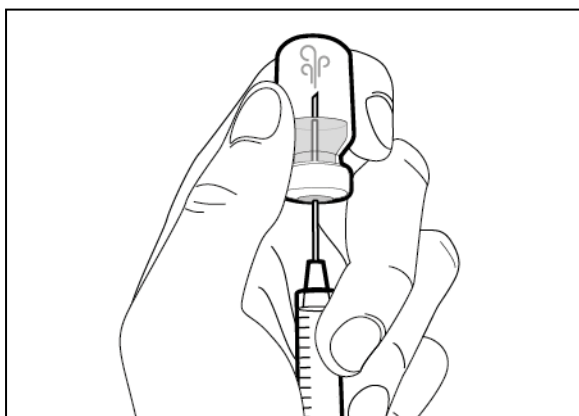
#### Samm E. Süstige viaali õhku



- Hoidke uut viaali tasasel tööpinnal ja sisestage üleviimisinõel koos süstlaga otse alla läbi viaali korgi keskkoha.

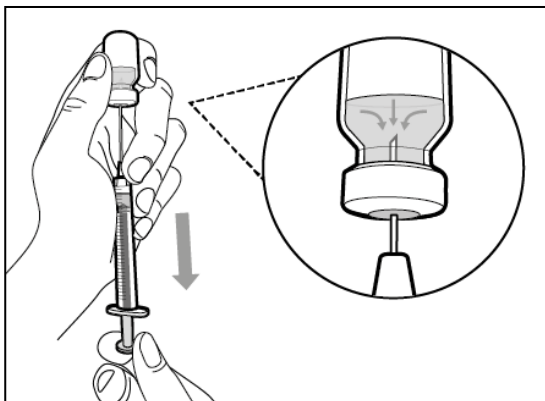


- Hoidke üleviimisinõela viaalis ja keerake vial tagurpidi.



- Kui nõel on suunatud ülespoole, süstige õhk süstlast **ravimi kohal olevasse tühja ruumi**.
- Hoidke oma sõrmega survet süstla kolvil.
- **Ärge** süstige õhku ravimisse, kuna see võib põhjustada mullide või vahu tekkimist ravimis.

## Samm F. Ravimi üleviimine süstlasse



- Tõmmake nõelaotsa allapoole, nii et see paikneks **ravimi sees**.
- Tõmmake kolb **aeglaselt** tagasi, vältimaks õhumullide/vahu teket. Täitke süstla silinder suurema kogusega ravimiga, kui on vajalik teile määratud annuse jaoks.
- Olge ettevaatlik, et mitte tõmmata kolbi süstlast välja.

**Märkus.** Veenduge, et süstlas on piisavalt ravimit annuse jaoks enne järgmise sammu juurde minemist. Kui te ei saa eemaldada kogu ravimit, pöörake viaal püstisse asendisse, et ulatuda allesjäänud koguseni.



**Ärge** kasutage üleviimismõela ravimi süstimiseks, kuna see võib põhjustada valu ja verejooksu.

**Korrake samme A kuni F iga järgmise viaali puhul, kuni olete saanud suurema ravimi koguse, kui teile määratud annus. Kui see on tehtud, hoidke üleviimismõela viaalis ja pöörduge tagasi 6. sammu juurde. Jätkake ülejäänud sammudega.**

**Pakendi infoleht**  
**Hemlibra 150 mg/ml süstelahus**  
emitsizumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Hemlibra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hemlibra kasutamist
3. Kuidas Hemlibrat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hemlibrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

## **1. Mis ravim on Hemlibra ja milleks seda kasutatakse**

### **Mis ravim on Hemlibra**

Hemlibra sisaldab toimeainet emitsizumabi. See kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatavate ravimite rühma. Monoklonaalsed antikehad on teatud tüüpi valgud, mis tunnevad ära kehas sihtmärgi ja seonduvad sellega.

### **Milleks Hemlibrat kasutatakse**

Hemlibra on ravim, mida kasutatakse igas vanuses patsientidel, kellel on

- A-hemofiilia ja on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid
- või raske A-hemofiilia ilma VIII hüübimisfaktori inhibiitorite tekketa (FVIII tase veres on alla 1%).

A-hemofiilia on pärilik haigus, mille põhjuseks on VIII hüübimisfaktori puudulikkus. See on tähtis aine, mis on vajalik vere hüübimiseks ja verejooksu peatamiseks.

See ravim hoiab A-hemofiiliaga inimestel ära verejooksude tekke või vähendab verejooksuepisoodide arvu.

Mõnedel A-hemofiiliaga patsientidel võivad tekkida VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (VIII hüübimisfaktori vastased antikehad), mis takistavad asendusfaktor VIII toimet.

## **Kuidas Hemlibra toimib**

Hemlibra taastab puuduva aktiveeritud VIII faktori funktsiooni, mis on vajalik vere tõhusaks hüübimiseks. Selle struktuur erineb faktori VIII struktuurist, seetõttu ei mõjuta VIII faktori inhibiitorid Hemlibrat.

## **2. Mida on vaja teada enne Hemlibra kasutamist**

### **Ärge kasutage Hemlibrat**

- kui olete emitsizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Hemlibra kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

**Enne, kui hakkate kasutama Hemlibrat, on väga tähtis rääkida oma arstiga sellest, kuidas kasutada möödamineva aktiivsusega aineid Hemlibra kasutamise ajal** (ravimid, mis aitavad verel hüübida, kuid mis töötavad erinevalt VIII faktorist). **Seda seetõttu, et Hemlibra kasutamise ajal võib osutuda vajalikuks möödamineva aktiivsusega ainete ravi muutmine.** Möödamineva aktiivsusega ainete näideteks on aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentraat (aPCC) ja rekombinantne FVIIa (rFVIIa). Raskeid ja potentsiaalselt eluohtlikke kõrvaltoimeid on täheldatud siis, kui aPCC-d kasutati patsientidel, kes said ka Hemlibrat.

**Hemlibra kasutamise ajal võib aPCC kasutamine viia potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkeni.**

### **Olge teadlik aPCC kasutamise potentsiaalsetest rasketest kõrvaltoimetest Hemlibra kasutamise ajal**

Ühes uuringus teatati järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, kui aPCC-d kasutati patsientidel, kes said ka Hemlibrat:

- **Vere punaliblede hävinemine (trombootiline mikroangiopaatia)**
  - See on raske ja potentsiaalselt eluohtlik seisund.
  - Kui inimestel on see seisund, võib kahjustada veresoonte sisekest ja verehüübed võivad tekkida väikestes veresoontes. Mõnel juhul võib see põhjustada neerude ja teiste elundite kahjustust.
  - Olge ettevaatlikud, kui teil on selle haigusseisundi kõrge risk (kui teil on seda haigusseisundit minevikus esinenud või kui see on esinenud teie pereliikmel) või kui te võtate ravimeid, mis võivad suurendada selle seisundi tekkimise ohtu, näiteks tsüklosporiinid, kiniin või takroliimus.
  - On tähtis teada trombootilise mikroangiopaatia sümptomeid juhuks, kui teil tekib see seisund (vt lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ sümptomite loetelu).

**Lõpetage Hemlibra ja aPCC kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole**, kui te märkate või teie hooldaja märkab ükskõik milliseid trombootilise mikroangiopaatia sümptomeid.

- **Verehüübed (trombemboolia)**
  - Harvadel juhtudel võib verehüüve tekkida veresoone sees põhjustades selle umbumise ning võib olla eluohtlik.
  - On tähtis teada verehüüvete sümptomeid juhuks, kui teil tekivad verehüübed (vt lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ sümptomite loetelu).

**Lõpetage Hemlibra ja aPCC kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole**, kui te märkate või teie hooldaja märkab ükskõik milliseid verehüüvete sümptomeid teie soontes.

### **Alla 1-aastased lapsed**

Alla ühe aasta vanustel lastel on veresüsteem veel arenemas. Kui teie laps on alla ühe aasta vanune, võib arst määrata Hemlibra't ainult pärast selle ravimi oodatava kasu ja riski hoolikat kaalumist.

### **Muud ravimid ja Hemlibra**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

- Mõõdamineva aktiivsusega ainete kasutamine Hemlibra kasutamise ajal
  - **Enne Hemlibra kasutamise alustamist rääkige oma arstiga ja järgige hoolikalt tema juhiseid selle kohta, millal kasutada mõõdamineva aktiivsusega ainet ja millist annust ja raviskeemi kasutada.** Hemlibra suurendab teie vere hüübimisvõimet. Seetõttu võib vajalik mõõdamineva aktiivsusega ainete annus olla väiksem, kui annus, mida kasutasite enne ravi alustamist Hemlibraga.
  - **Kasutage aPCC-d** ainult juhul, kui ükski muu ravivõimalus ei ole sobilik. Kui siiski aPCC on vajalik, rääkige oma arstiga, kui teile tundub, et vajate suuremat aPCC koguannust, kui 50 ühikut/kg. Lisateabe saamiseks aPCC kasutamise kohta Hemlibra saamise ajal vaadake lõigust 2: Pidage silmas aPCC kasutamisest tingitud potentsiaalseid raskeid kõrvaltoimeid Hemlibra kasutamise ajal“.
  - Vaatamata piiratud kogemusele fibrinolüütikumide ja aPCC või rFVIIa Hemlibraga samaaegsel manustamisel, peate silmas pidama, et siiski esineb trombootiliste tüsistuste tekkimise võimalus, kasutades antifibrinolüütikume, manustatuna intravenoosselt koos aPCC või rFVIIa-ga.

### **Laboratoorsed analüüsid**

Rääkige oma arstile, kui te kasutate Hemlibrat, enne kui teile tehakse laboratoorseid analüüse, mis mõeldavad, kui hästi teie veri hüübib. See on vajalik, kuna Hemlibra võib häirida mõnda neist laboratoorsetest analüüsides, põhjustades ebatäpseid tulemusi.

### **Rasedus ja imetamine**

- Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (kontratseptsiooni) ravi ajal Hemlibraga ja 6 kuu jooksul pärast viimast Hemlibra süsti.
- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst kaalub teie poolt Hemlibra võtmise kasulikkust võrreldes riskiga teie lapsele.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

## **3. Kuidas Hemlibrat kasutada**

Hemlibra on saadaval ühekordselt kasutatavates viaalides kasutusvalmis lahusena, mida ei ole vaja lahjendada.

Teie ravi Hemlibraga alustab arst, kes on kvalifitseeritud ravima hemofiiliaga patsiente. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

## Andmete ülesmärkimine

Iga kord, kui te Hemlibrat kasutate, märkige üles ravimi nimi ja partii number.

## Kui palju Hemlibrat kasutada

Hemlibra annus sõltub teie kehakaalust ja teie arst arvutab süstitava koguse (mg) ja vastava koguse Hemlibra lahuse (milliliitrites):

- **Küllastusannus (1. kuni 4. nädal):** annus on 3 milligrammi teie kehakaalu iga 1 kilogrammi kohta, süstituna üks kord nädalas.
- **Säilitusannus (5. nädal ja edasi):** annus on kas 1,5 milligrammi teie kehakaalu iga 1 kilogrammi kohta, süstituna üks kord nädalas, 3 milligrammi teie kehakaalu iga 1 kilogrammi kohta, süstituna üks kord iga 2 nädala tagant, või 6 milligrammi teie kehakaalu iga 1 kilogrammi kohta, süstituna üks kord iga 4 nädala tagant.

Otsus, kas kasutada säilitusravi annust 1,5 mg/kg üks kord nädalas, 3 mg/kg üks kord iga kahe nädala tagant või 6 mg/kg üks kord iga nelja nädala tagant, tuleb langetada koos oma arsti ja vajaduse korral ka koos oma hooldajaga nõu pidades.

Süstitavas kogumahus **ei tohi** ühes süstlas kokku segada erinevaid Hemlibra kontsentratsioone (30 mg/ml ja 150 mg/ml).

Igal süstimisel manustatud Hemlibra lahuse kogus ei tohi olla suurem kui 2 ml.

## Kuidas Hemlibrat manustatakse

**Kui Hemlibra süste teete teie või teeb teie hooldaja, peate teie ja teie hooldaja tähelepanelikult lugema ja järgima juhiseid, mis on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhend“.**

- Hemlibrat manustatakse nahaaluse süstina (subkutaanselt).
- Teie arst või meditsiiniõde näitab teile, kuidas Hemlibrat süstida.
- Pärast seda, kui teie olete saanud väljaõppe, peaksite olema võimeline süstima seda ravimit kodus, kas ise või hooldaja abiga.
- Nõela õigeks sisestamiseks naha alla pigistage puhtas süstekohas vaba käe sõrmede vahele nahavolt. Nahavoldi kokkupigistamine on vajalik selleks, et tagada süstimine naha alla (rasvkoesse), kuid mitte sügavamale (lihasesse). Lihasesse süstimine võib põhjustada ebamugavust.
- Valmistage ette ja tehke süst puhastes ja mikroobivabades tingimustes kasutades aseptilist tehnikat. Teie arst või meditsiiniõde annab teile selle kohta lisateavet.

## Kuhu Hemlibrat süstida

- Teie arst näitab teile, millistesse kehapiirkondadesse on sobilik Hemlibrat süstida.
- Soovitavad süstekohad on: piha esikülj (alakõht), õlavarte ülemised välisküljed või reite esiküljed. Süstige ainult soovitatud kohtadesse.
- Iga süsti tegemiseks, kasutage erinevat kehapiirkonda kui eelmisel korral.
- Ärge süstige sinna, kus nahk on punane, verevalumitega, õrn, kõva või piirkondadesse, kus esinevad sünnimärgid või armid.
- Hemlibrat kasutades tuleb teised naha alla süstitavad ravimid süstida erinevasse piirkonda.

## Süstalde ja nõelte kasutamine

- Hemlibra lahuse viaalist süstlasse väljatõmbamiseks ja selle naha alla süstimiseks kasutatakse süstalt, 5-mikromeetrise filtriga üleviimismõela ja süstenõela.

- Süstlaid, filtriga üleviimisinõelu ja süstenõelu käesolevas pakendis ei ole. Lisateavet vaadake lõigust 6 „Mida on vaja Hemlibra manustamiseks, mis ei sisaldu selles pakendis“.
- Veenduge, et te kasutate uut süstenõela iga süsti jaoks ja visake see minema pärast ühekordset kasutamist.
- 1 ml süstalt tuleb kasutada kuni 1 ml Hemlibra lahuse süstimiseks.
- 2 ml kuni 3 ml süstalt tuleb kasutada üle 1 ml ja kuni 2 ml Hemlibra lahuse süstimiseks.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Hemlibrat võib kasutada igas vanuses lastel ja noorukitel.

- Laps võib ravimit ise süstida, kuid lapse tervishoiutöötaja ja vanem või hooldaja peavad selles kokku leppima. Endale süstimist ei soovitata alla 7-aastastele lastele.

### **Kui te kasutate Hemlibrat rohkem kui ette nähtud**

Kui te kasutate Hemlibrat rohkem kui ette nähtud, rääkige kohe oma arstile. See on vajalik, kuna teil võib esineda kõrvaltoimete, nagu verehüüvete, tekkimise risk. Kasutage Hemlibrat alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Kui te unustate Hemlibrat kasutada**

- Kui te unustate oma plaanitud süsti, süstige unustatud annus niipea kui võimalik enne järgmise plaanitud annuse päeva. Seejärel süstige ravimit nagu plaanitud. Ärge manustage samal päeval kahte annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.
- Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

### **Kui te lõpetate Hemlibra kasutamise**

Ärge lõpetage Hemlibra kasutamist arstiga nõu pidamata. Kui te lõpetate Hemlibra kasutamise, ei pruugi te enam olla kaitstud verejooksude eest.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **aPCC kasutamise rasked kõrvaltoimed Hemlibra saamise ajal**

**Lõpetage Hemlibra ja aPCC kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole**, kui te märkate või teie hooldaja märkab ükskõik milliseid järgnevaid kõrvaltoimeid:

- **Vere punaliblede hävinemine (trombootiline mikroangiopaatia):**
  - segasus, nõrkus, käte ja jalgade turse, naha ja silmade kollasus, ebamäärane kõhu- või seljavalu, halb enesetunne (iiveldus), oksendamine või vähem urineerimine - need sümptomid võivad olla trombootilise mikroangiopaatia nähtudeks.
- **Verehüübed (trombemboolia):**
  - turse, soojatunne, valu või punetus - need sümptomid võivad olla nahapinna lähedal oleva veeni verehüübe nähtudeks.
  - peavalu, näo tuimus, silmavalu või turse või nägemishäire - need sümptomid võivad olla teie silma taga oleva veeni verehüübe nähtudeks.
  - naha mustaks muutumine - see sümptom võib olla nahakoe raske kahjustuse nähuks.

## Muud kõrvaltoimed Hemlibra kasutamisel

**Väga sage:** võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

- reaktsioon piirkonnas, kuhu tehti süst (punetus, sügelus, valu)
- peavalu
- liigesevalu

**Sage:** võib esineda kuni 1 inimesel 10st

- palavik
- lihasevalud
- kõhulahtisus

**Aeg-ajalt:** võib esineda kuni 1 inimesel 100st

- vere punaliblede hävimine (trombootiline mikroangiopaatia)
- verehüüve teie silma taga olevas veenis (kavernoosinuse tromboos)
- nahakoe raske kahjustus (nahanekroos)
- verehüüve nahapinna lähedal olevas veenis (pindmine tromboflebiit)

## Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Hemlibrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Säilitada originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast külmikust väljavõtmist võib avamata viaale hoida toatemperatuuril (alla 30 °C) kuni 7 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist võib avamata viaalid panna tagasi külmikusse. Kogu aeg, mil ravimit hoitakse toatemperatuuril, ei tohi ületada 7 päeva.

Visake minema viaalid, mida on hoitud toatemperatuuril üle 7 päeva või mis on kokku puutunud temperatuuridega üle 30 °C.

Pärast viaalist süstlasse tõmbamist kasutage Hemlibrat kohe. Ärge külmutage süstlas olevat lahust.

Enne ravimi kasutamist kontrollige lahust osakeste või värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema värvitu kuni veidi kollane. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et lahus on hägune, muutnud värvi või sisaldab nähtavaid osakesi.

Hävitage allesjäänud lahus sobivalt. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.



## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Hemlibra sisaldab

- Toimeaine on emitsizumab. Üks Hemlibra viaal sisaldab 60 mg (0,4 ml kontsentratsioonis 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml kontsentratsioonis 150 mg/ml) või 150 mg (1 ml kontsentratsioonis 150 mg/ml) emitsizumabi.
- Abiained on L-arginiin, L-histidiin, L-asparagiinhape, poloksameer 188 ja süstevesi.

### Kuidas Hemlibra välja näeb ja pakendi sisu

- Hemlibra süstitav lahus.
- See on värvitu kuni veidi kollane lahus.

Üks Hemlibra pakend sisaldab 1 klaasviaali.

### Mida on vaja Hemlibra manustamiseks, mis ei sisaldu selles pakendis

Süstal, üleviimisinõel ja süstenõel on vajalikud Hemlibra lahuse viaalist süstlasse väljatõmbamiseks ja selle naha alla süstimiseks (vt lõik 7 „Kasutusjuhend“).

### Süstlad

- **1 ml süstal:** läbipaistev polüpropüleenist või polükarbonaadist süstal *Luer-lock*-otsaga, gradueeritud 0,01 ml kaupa **või**
- **2 ml kuni 3 ml süstal:** läbipaistev polüpropüleenist või polükarbonaadist süstal *Luer-lock*-otsaga, gradueeritud 0,1 ml kaupa.

### Nõelad

- **Filtriga üleviimisinõel:** roostevabast terasest *Luer-lock*-ühendusega, läbimõõt 18 G, pikkus 35 mm (1½"), mis sisaldab 5-mikromeetrist filtrit ja on eelistatavalt poolnüri otsaga, **ja**
- **Süstenõel:** roostevabast terasest *Luer-lock*-ühendusega, läbimõõt 26 G (lubatud vahemik: 25...27 G), pikkus eelistatavalt 9 mm (3/8") või maksimaalselt 13 mm (½"), eelistatavalt sisaldab nõela ohutusseadet.

### Müügiloo hoidja

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

### Tootjad

Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
A-1211 Wien  
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 23 446 800

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 2 52638201

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>



- **Mitte** loksutada viaali.
- Võtke viaal külmkapist välja 15 minutit enne kasutamist ja laske sel soojeneda toatemperatuurini (alla 30°C) enne süsti ettevalmistamist.
- Pärast külmkapist väljavõtmist võib avamata viaali hoida toatemperatuuril kuni 7 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist võib avamata viaalid panna tagasi külmkappi. Kogu säilitusaeg väljaspool külmkappi ja toatemperatuuril ei tohi ületada 7 päeva.
- Visake minema viaalid, mida on hoitud toatemperatuuril üle 7 päeva või mis on kokku puutunud temperatuuridega üle 30 °C.
- Hoida üleviimisinõel, süstenõel ja süstal kuivana.

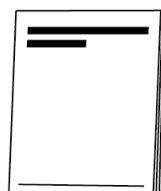
#### Ravimi ja tarvikute kontrollimine:

- Pange valmis kõik allpool loetletud tarvikud süsti ettevalmistamiseks ja süstimiseks.
- **Kontrollige** karbil, viaali sildil ja allpool loetletud tarvikutel olevat kõlblikkusaega. **Ärge** kasutage pärast kõlblikkusaja lõppu.
- **Ärge kasutage** viaali, kui:
  - ravim on hägune, ähmane või värviline;
  - ravim sisaldab osakesi;
  - korgil puudub kate.
- Uurige tarvikuid kahjustuste suhtes. **Ärge kasutage**, kui need tunduvad olevat kahjustatud või on maha kukkunud.
- Pange tarvikud puhtale hästivalgustatud tasasele tööpinnale.

KARBIS ON:

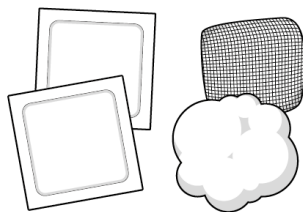


- **Ravimit sisaldav viaal**

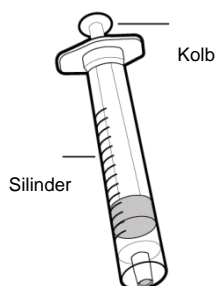


- **Hemlibra kasutusjuhend**

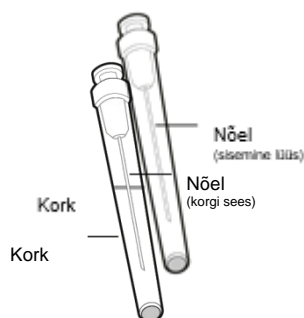
## KARBIS EI OLE:



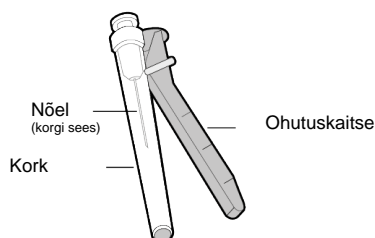
- **Alkoholilapid**  
**Märkus.** Kui teil on vaja kasutada enam kui 1 viaali oma määratud annuse saamiseks, peate igal viaalil kasutama uut alkoholilappi.
- **Marlside**
- **Vatitampoon**



- **Süstal**  
**Märkus.** Kuni 1 ml süstimiseks kasutage **1 ml süstalt**. Koguse vahemikus 1 ml kuni 2 ml süstimiseks kasutage **2 ml või 3 ml süstalt**.



- **18G üleviimismõel 5-mikromeetrise filtriga**  
**Märkus.** Kui teil on vaja kasutada enam kui 1 viaali oma määratud annuse saamiseks, peate igal viaalil kasutama uut üleviimismõela. **Ärge** kasutage üleviimismõela ravimi süstimiseks.



- **26G süstenõel koos ohutuskaitsega**  
**Ärge** kasutage süstenõela ravimi väljatõmbamiseks viaalist.



- **Teravate esemete mahuti**

### Valmistuge

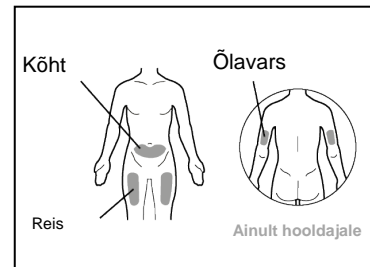
- Enne kasutamist laske viaal(id) soojeneda toatemperatuurini umbes 15 minutit puhtal siledal pinnal eemal otsesest päikesevalgusest.
- Ärge proovige viaali mingil muul moel soojendada.
- **Peske käed** põhjalikult seebi ja veega.



**Joonis A**

### Süstekoha valimine ja ettevalmistamine

- Puhastage valitud süstekoha piirkond alkoholilapiga.
- Laske nahal umbes 10 sekundit kuivada. Ärge puudutage, lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale enne süstimist.



**Joonis B**

#### **Te saate süstimiseks kasutada:**

- reit (ees ja keskel);
- kõhupiirkonda (välja arvatud 5 cm naba ümber);
- õlavarre ülaosa väliskülge (ainult siis, kui süsti teeb hooldaja).
- Te peate kasutama iga kord süstimiseks erinevat süstekohta, mis on vähemalt 2,5 cm eemal eelmiseks süstiks kasutatud piirkonnast.
- Ärge süstige piirkondadesse, mida võib ärritada vöörihm või püksikumm. Ärge süstige sünnimärkidesse, armidesse, verevalumitesse või piirkondadesse, kus nahk on hell, punane, kõva või katki.

### Süstla ettevalmistamine süstimiseks

- Ärge puudutage katteta nõelu või pange neid mingile pinnale pärast kätte eemaldamist.
- Pärast süstla täitmist ravimiga tuleb seda kohe kasutada.
- Pärast süstenõela kätte eemaldamist tuleb süstlas olev ravim süstida naha alla 5 minuti jooksul. Ärge kasutage süstalt, kui nõel puudutab vastu ükskõik millist pinda.

- **Asetage teravate esemete mahutisse kõik kasutatud viaalid, nõelad, viaali-/nõelakatted ja süstlad.**

### **Oluline teave pärast süsti**

- Ärge hõõruge süstekohta pärast süsti.
- **Kui näete süstekohal veretilku, võite steriilse vatitampooni või marlisidemega vajutada süstekohale vähemalt 10 sekundit, kuni verejooks on lõppenud.**
- Kui teil on verevalum (väike verejooksu piirkond naha all), võib peale panna ka jääkoti ja õrnalt süstekohale suruda. Kui verejooks ei lõpe, pöörduge oma tervishoiutöötaja poole.

### **Ravimi ja tarvikute hävitamine**

#### **Tähtis! Hoidke alati teravate esemete mahutit lastele ligipääsmatus kohas.**

- Pange oma kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete mahutisse kohe pärast kasutamist. Ärge visake lahtisi nõelu ja süstlaid olmejäätmete hulka.
- Kui teil puudub teravate esemete mahuti, võite kasutada majapidamismahutit:
  - mis on valmistatud vastupidavast plastist,
  - mida saab sulgeda tiheda torkekindla kaanega nii, et teravad esemed ei saa tulla välja,
  - mis on püstiseisev ja kasutamisel stabiilne,
  - mis on lekkekindel,
  - mis on õigesti märgistatud, hoiatades ohtlike jäätmete eest mahutis.
- Kui teravate esemete mahuti on peaaegu täis, peate järgima kohalikke juhiseid selle hävitamise kohta.
- Ärge visake kasutatud teravate esemete mahuteid olmejäätmete hulka, välja arvatud siis, kui kohalikud juhised seda lubavad. Ärge taaskasutage kasutatud teravate esemete mahutit.

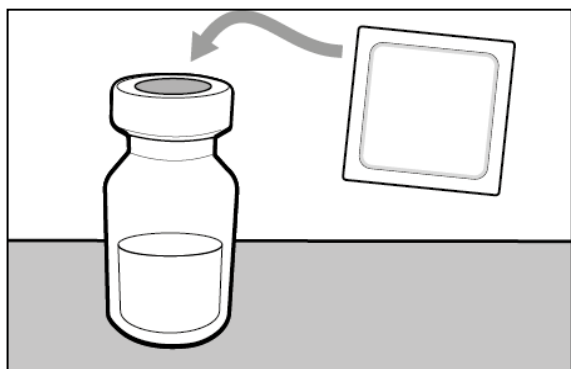


## 1. ETTEVALMISTUS SÜSTIMISEKS

### 1. samm. Eemaldage viaali kate ja puhastage kork

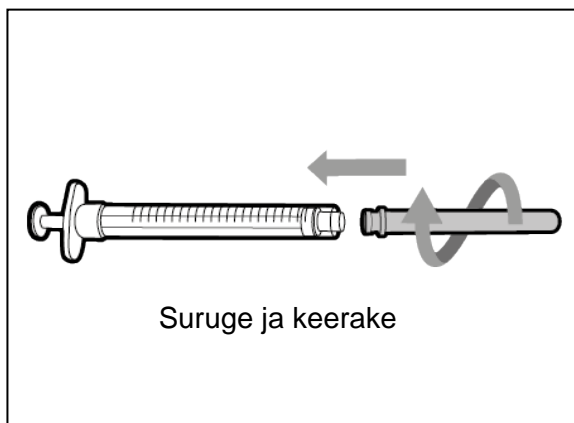


- Võtke viaalilt kate.
- Visake viaali kate teravate esemete mahutisse.

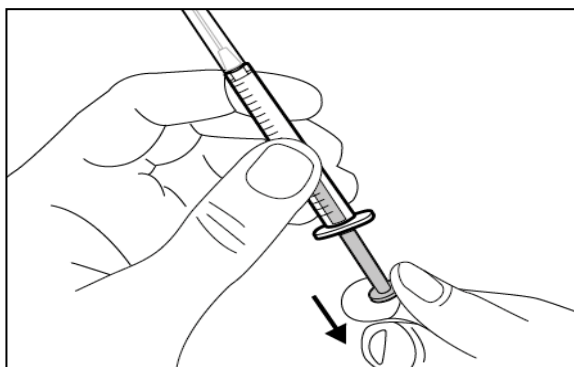


- Puhastage viaali korki alkoholilapiga.

### 2. samm. Kinnitage filtriga üleviimismõel süstla külge

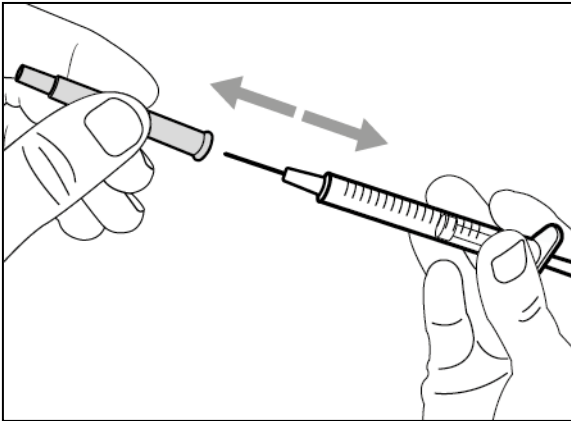


- **Suruge ja keerake filtriga üleviimismõela päripäeva** süstlale, kuni see on täielikult kinnitunud.



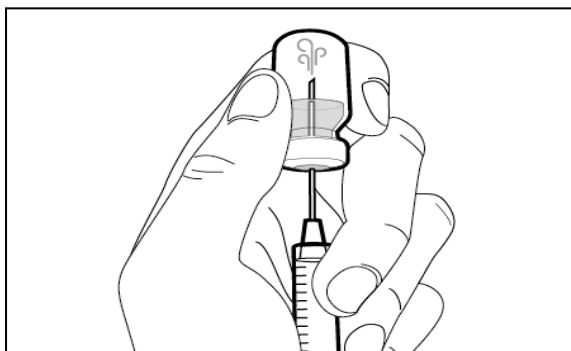
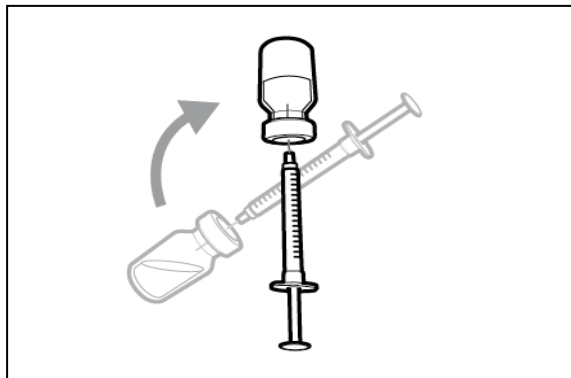
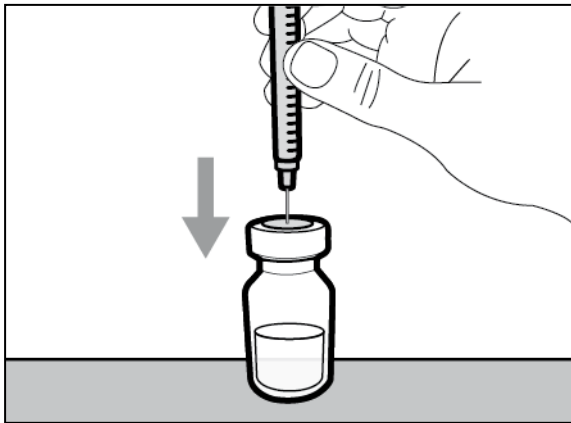
- Tõmmake kolb aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse sama koguse õhku, kui on teile määratud annus.

### 3. samm. Võtke üleviimismõelalt kate



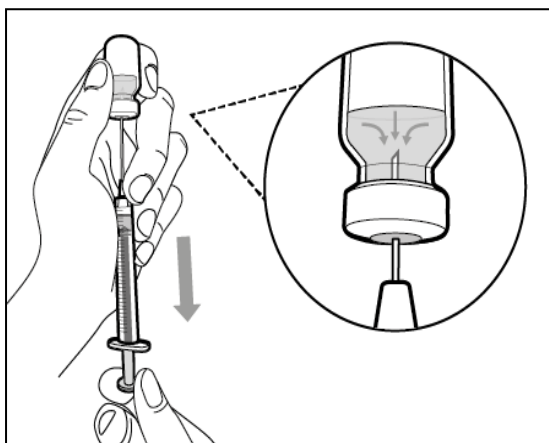
- Hoidke süstalt silindrist nii, et üleviimismõel oleks suunatud üles.
- Eemaldage üleviimismõela kate ettevaatlikult suunaga endast eemale. **Ärge visake katet minema. Pange üleviimismõela kate puhtale tasasele pinnale.** Pärast ravimi üleviimist on teil vaja kate nõelale tagasi panna.
- Ärge puudutage nõelaotsa või pange seda mingile pinnale pärast katte eemaldamist.

### 4. samm. Süstige viaali õhku



- Hoidke viaali tasasel tööpinnal ja sisestage üleviimismõel koos süstlaga otse alla läbi viaali korgi **keskkoha**.
- Hoidke nõela viaalis ja keerake vial tagurpidi.
- Kui nõel on suunatud ülespoole, suruge kolvile, et süstida õhk süstlast **ravimi kohal olevasse tühja ruumi**.
- Hoidke oma sõrmega survet süstla kolvil.
- **Ärge** süstige õhku ravimisse, kuna see võib põhjustada mullide või vahu tekkimist ravimis.

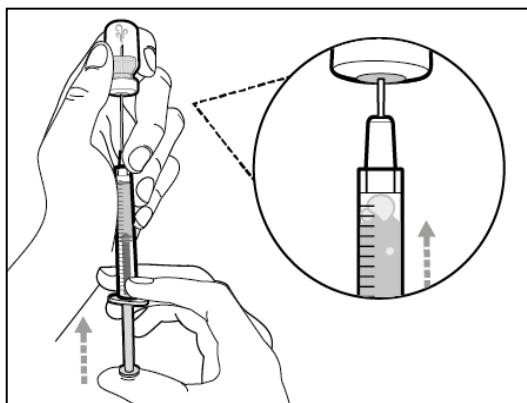
## 5. samm. Ravimi üleviimine süstlasse



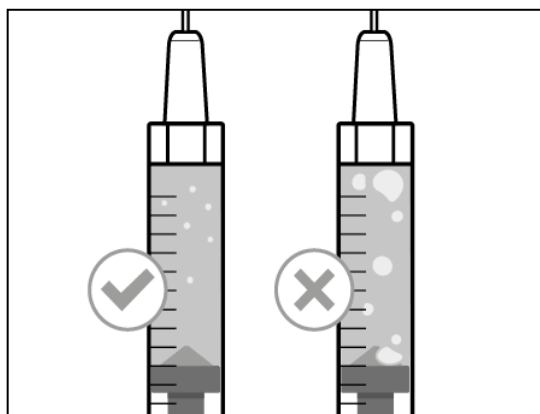
- Tõmmake nõelaotsa allapoole, nii et see paikneks **ravimi sees**.
- Tõmmake kolb **aeglaselt** tagasi, vältimaks õhumullide/vahu teket. Täitke süstal suurema koguse ravimiga, kui on vajalik teile määratud annuse jaoks.
- Olge ettevaatlik, et mitte tõmmata kolbi süstlast välja.

**Tähtis!** Kui teile määratud annus on suurem, kui ravimi kogus viaalis, **tõmmake välja kogu ravim** ja minge edasi lõigu juurde „**Viaalide kombineerimine**“.

## 6. samm. Eemaldage õhumullid



- Hoidke nõela viaalis ja **kontrollige, kas süstlas on suuri õhumulle**. Suured õhumullid võivad vähendada teile manustatavat annust.
- **Eemaldage suuremad õhumullid** koputades õrnalt sõrmedega süstla silindrile, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa. Liigutage nõela nii, et see oleks **ravimist ülalpool** ja vajutage aeglaselt kolvile, et suruda õhumullid süstlast välja.



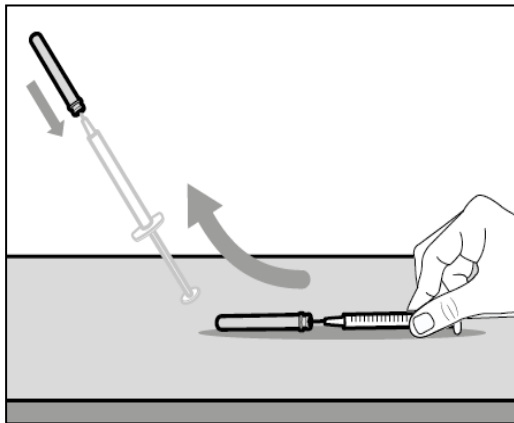
- Kui ravimi kogus süstlas on nüüd sama või väiksem, kui teile määratud annus, liigutage nõelaots **ravimi sisse** ja tõmmake kolb aeglaselt **tagasi**, kuni teil on **rohkem** ravimit, kui on vajalik teile **määratud annuse** jaoks.
- Olge ettevaatlik, et mitte tõmmata kolbi süstlast välja.
- Korrake ülaltoodud samme, kuni olete eemaldanud suured õhumullid.

**Märkus.** Veenduge, et süstlas on piisavalt ravimit annuse jaoks enne järgmise sammu juurde minemist. Kui te ei saa eemaldada kogu ravimit, pöörake viaal püstisse asendisse, et ulatuda allesjäänud koguseni.

**!** Ärge kasutage üleviimisinõela ravimi süstimiseks, kuna see võib põhjustada valu ja verejooksu.

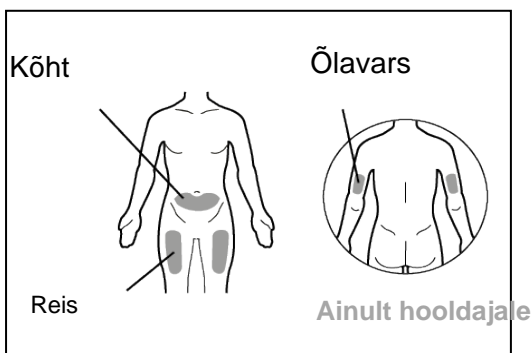
## 2. SÜSTIMINE

### 7. samm. Pange üleviimisinõelale tagasi kate



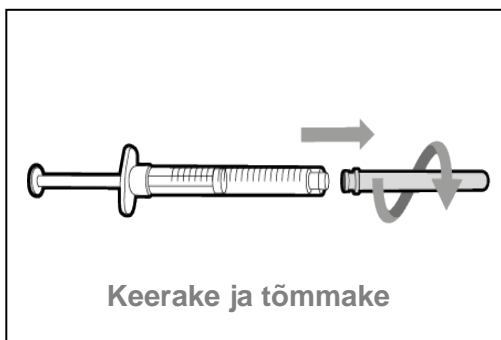
- Eemaldage süstal ja üleviimisinõel viaalist.
- **Üht kätt kasutades lükake** üleviimisinõel katte sisse ja **tõstke ülespoole** nõela katmiseks.
- Kui nõel on kaetud, suruge üleviimisinõela katet **ühe käega** süstla poole selle külge kinnitamiseks, et vältida enda kogemata nõelaga torkamist.

### 8. samm. Puhastage süstekoht



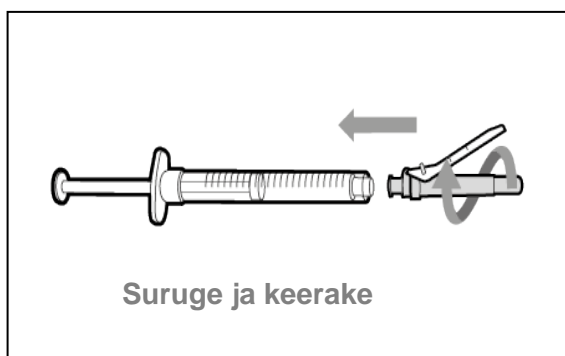
- Valige ja **puhastage** süstekoht alkoholilapiga.

### 9. samm. Eemaldage üleviimisinõel



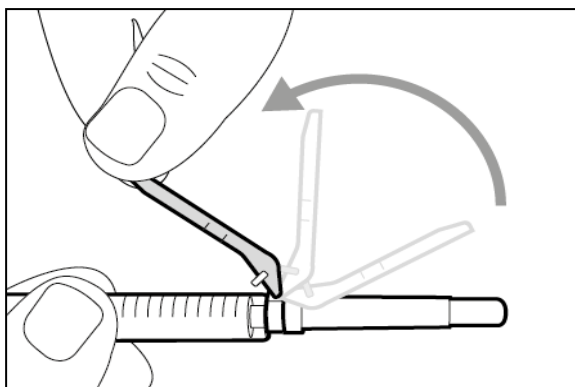
- Eemaldage üleviimisinõel süstla küljest keerates seda vastupäeva ja õrnalt tõmmates.
- Visake kasutatud üleviimisinõel teravate esemete mahutisse.

### 10. samm. Kinnitage süstenõel süstla külge



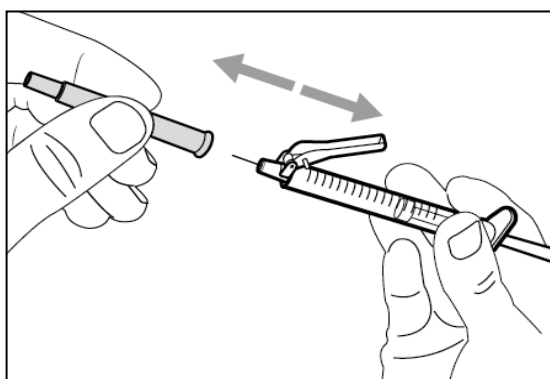
- Suruge ja keerake süstenõela päripäeva süstlale, kuni see on täielikult külge kinnitatud.

### 11. samm. Eemaldage ohutuskaitse



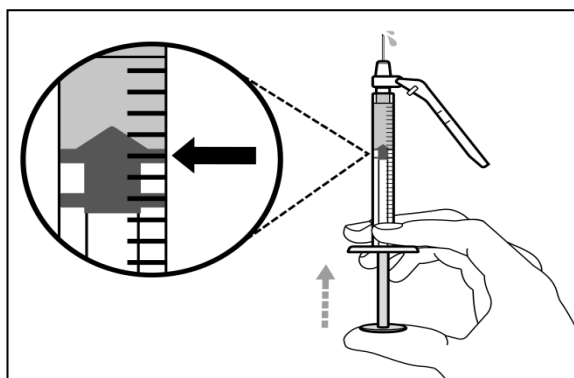
- Liigutage ohutuskaitset nõelast eemale ja süstla silindri **suunas**.

### 12. samm. Eemaldage süstenõela kate



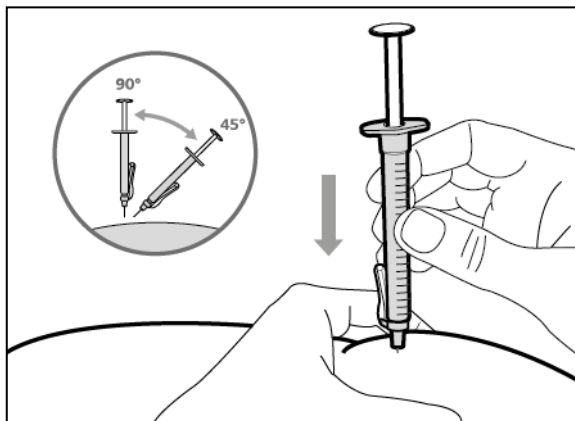
- Tõmmake **ettevaatlikult** süstenõela kate otsesuunas süstlast eemale.
- Visake kate minema teravate esemete mahutisse.
- **Ärge puudutage** nõela otsa ega laske sel puudutada ühtki pinda.
- Pärast süstenõela kate eemaldamist tuleb süstlas olev ravim süstida 5 minuti jooksul.

### 13. samm. Reguleerige kolb määratud annuse juurde



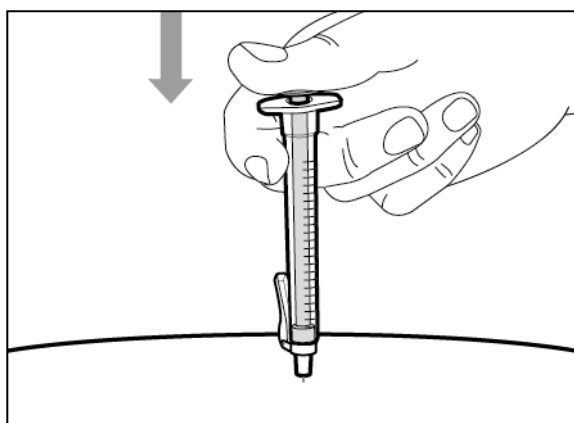
- Hoidke süstalt nõel suunatud üles ja suruge aeglaselt kolb määratud annuse juurde.
- Kontrollige annust, veenduge, et kolvi ülemine äär oleks kohakuti süstlal oleva teile määratud annuse märgiga.

#### 14. samm. Subkutaanne (nahaalune) süstimine



- Pigistage valitud süstekoha nahk volti ja sisestage nõel **45° kuni 90° nurga** all kiire kindla liigutusega. **Ärge** hoidke või vajutage kolbi nõela sisestamise ajal.
- Hoidke süstla asendit ja vabastage volti pigistatud süstekoht.

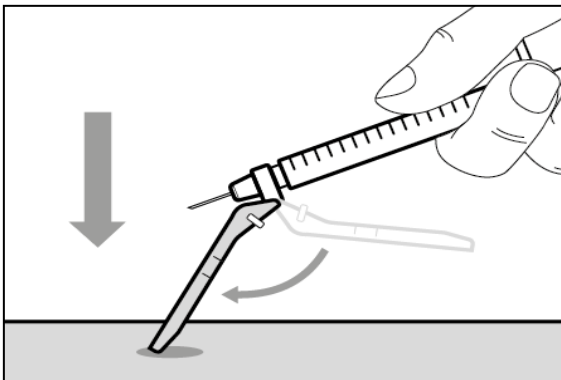
#### 15. samm. Süstige ravim



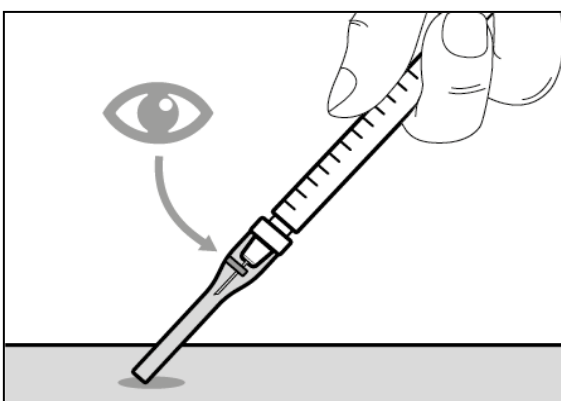
- Süstige aeglaselt kogu ravim surudes õrnalt kolvi lõpuni alla.
- Eemaldage nõel ja süstal süstekohast sama nurga all, nagu sisestati.

### 3. HÄVITAMINE

#### 16. samm. Katke nõel ohutuskaitsega

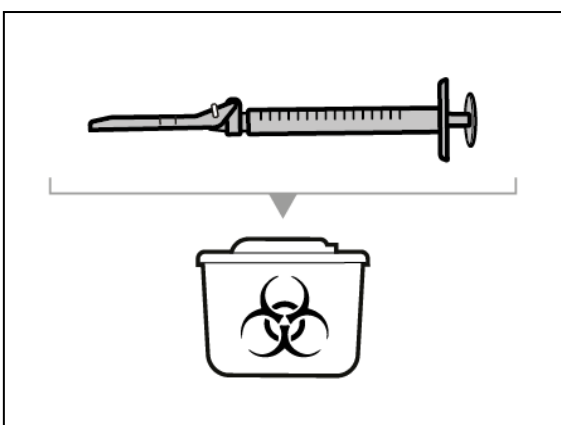


- Liigutage ohutuskaitset edasi 90°, eemale süstla silindrist.
- **Hoides süstalt ühe käega, suruge ohutuskaitset alla** vastu siledat pinda kindla kiire liigutusega, kuni kuulete klõpsu.



- Kui te ei kuule klõpsu, vaadake, et nõel oleks ohutuskaitsega täielikult kaetud.
- Hoidke kogu aeg oma sõrmi ohutuskaitse taga ja eemal nõelast.
- **Ärge** eemaldage süstenõela süstla küljest.

#### 17. samm. Hävitage süstal ja nõel.

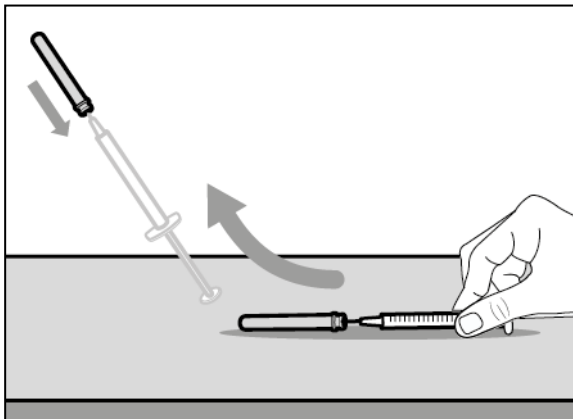


- Pange oma kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete mahutisse kohe pärast kasutamist. Lisateavet vaadake lõigust „Ravimi ja tarvikute hävitamine“.
- **Ärge** proovige eemaldada kasutatud süstenõela kasutatud süstla küljest.
- **Ärge** pange süstenõelale katet tagasi.
- **Tähtis!** Hoidke alati teravate esemete mahutit lastele ligipääsmatus kohas.
- Visake kasutatud korgid, viaalid, nõelad ja süstlad teravate esemete mahutisse.

## Viaalide kombineerimine

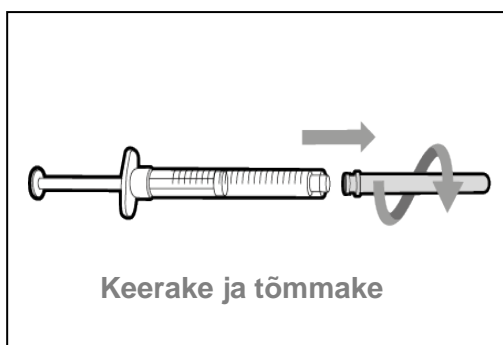
Kui te kasutate enam kui 1 viaali kogu määratud annuse saamiseks, järgige neid samme pärast seda, kui olete ravimi esimesest viaalst välja tõmmanud.

### Samm A. Pange üleviimismõelale tagasi kate



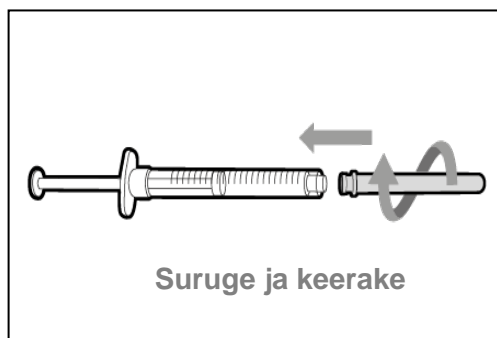
- Eemaldage süstal ja üleviimismõel esimesest viaalst.
- **Üht kätt kasutades** lükake üleviimismõela kate sisse ja **tõstke ülespoole** nõela katmiseks.
- Kui nõel on kaetud, suruge üleviimismõela katet **ühe käega** süstla poole selle külge kinnitamiseks, et vältida enda kogemata nõelaga torkamist.

### Samm B. Eemaldage üleviimismõel



- Eemaldage üleviimismõel süstla küljest keerates seda vastupäeva ja õrnalt tõmmates.
- Visake kasutatud üleviimismõel teravate esemete mahutisse.

### Samm C. Kinnitage uus filtriga üleviimismõel süstla külge

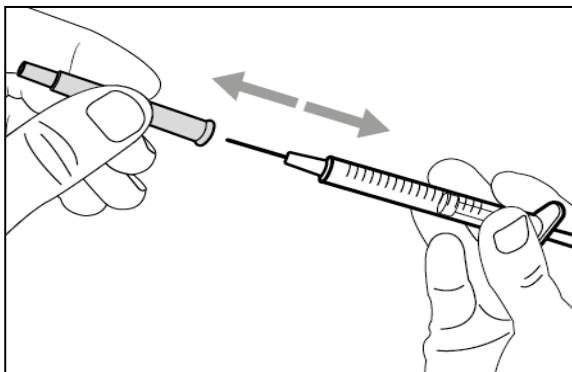


**Märkus. Peate kasutama uut filtriga üleviimismõela iga kord, kui tõmbate välja ravimit uuest viaalst.**

- Suruge ja keerake uus üleviimismõela päripäeva süstlale, kuni see on täielikult külge kinnitatud.
- Tõmmake kolb aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse veidi õhku.

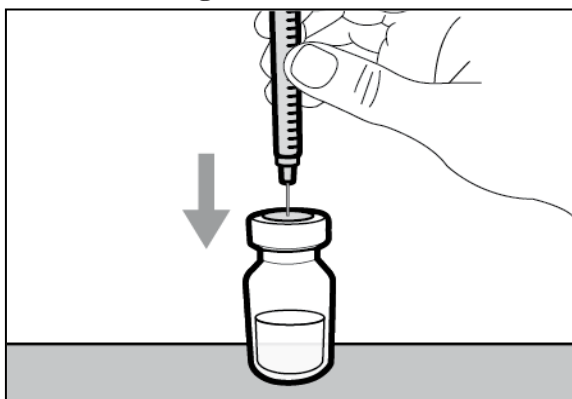


#### Samm D. Võtke üleviimismõelalt kate

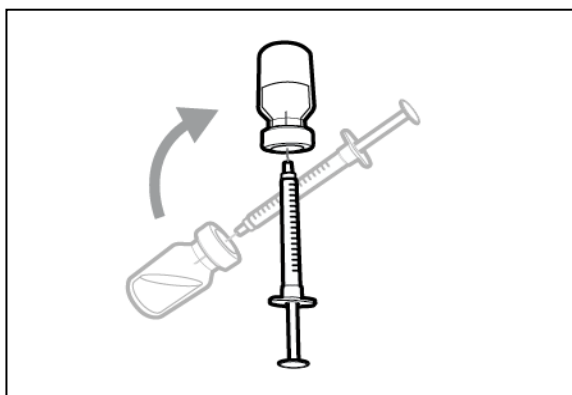


- Hoidke süstalt silindrist nii, et üleviimismõela kate oleks suunatud üles.
- Eemaldage üleviimismõela kate ettevaatlikult suunaga endast eemale. **Ärge visake katet** minema. Pärast ravimi viaalist väljatõmbamist on teil vaja kate nõelale tagasi panna.
- **Ärge puudutage** nõela otsa.

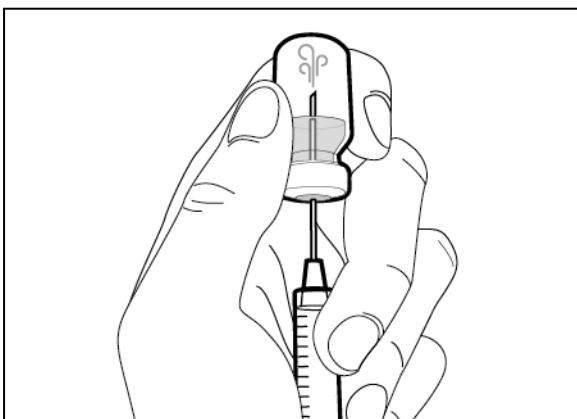
#### Samm E. Süstige viaali õhku



- Hoidke uut viaali tasasel tööpinnal ja sisestage üleviimismõel koos süstlaga otse alla läbi viaali korgi keskkoha.

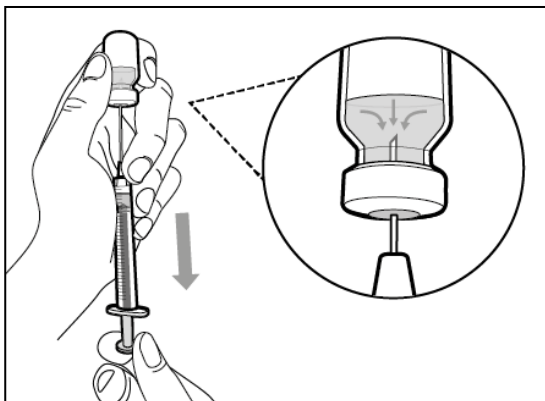


- Hoidke üleviimismõela viaalis ja keerake vial tagurpidi.



- Kui nõel on suunatud ülespoole, süstige õhk süstlast **ravimi kohal olevasse tühja ruumi.**
- Hoidke oma sõrmega survet süstla kolvil.
- **Ärge** süstige õhku ravimisse, kuna see võib põhjustada mullide või vahu tekkimist ravimis.

## Samm F. Ravimi üleviimine süstlasse



- Tõmmake nõelaotsa allapoole, nii et see paikneks **ravimi sees**.
- Tõmmake kolb **aeglaselt** tagasi, vältimaks õhumullide/vahu teket. Täitke süstla silinder suurema kogusega ravimiga, kui on vajalik teile määratud annuse jaoks.
- Olge ettevaatlik, et mitte tõmmata kolbi süstlast välja.

**Märkus.** Veenduge, et süstlas on piisavalt ravimit annuse jaoks enne järgmise sammu juurde minemist. Kui te ei saa eemaldada kogu ravimit, pöörake viaal püstisse asendisse, et ulatuda allesjäänud koguseni.



**Ärge** kasutage üleviimismõela ravimi süstimiseks, kuna see võib põhjustada valu ja verejooksu.

**Korrake samme A kuni F iga järgmise viaali puhul, kuni olete saanud suurema ravimi koguse, kui teile määratud annus. Kui see on tehtud, hoidke üleviimismõela viaalis ja pöörduge tagasi 6. sammu juurde. Jätkake ülejäänud sammudega.**