

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos
Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi ml injektionestettä sisältää 30 mg emisitsumabia*

Yksi 0,4 ml:n injektiopullo sisältää 12 mg emisitsumabia pitoisuutena 30 mg/ml.

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää 30 mg emisitsumabia pitoisuutena 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi ml injektionestettä sisältää 150 mg emisitsumabia*

Yksi 0,4 ml:n injektiopullo sisältää 60 mg emisitsumabia pitoisuutena 150 mg/ml.

Yksi 0,7 ml:n injektiopullo sisältää 105 mg emisitsumabia pitoisuutena 150 mg/ml.

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg emisitsumabia pitoisuutena 150 mg/ml.

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg emisitsumabia pitoisuutena 150 mg/ml.

* Emisitsumabi on humanisoitu, muokattu monoklonaalinen immunoglobuliini G4 (IgG4) -vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (nisäkässolut).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemlibra on tarkoitettu verenvuotojen tavanomaiseen ennaltaehkäisyyn potilaille, jotka sairastavat A-hemofiliaa (synnynnäistä hyytymistekijä VIII:n [FVIII:n] puutosta):

- kun potilaalla on vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle
- kun potilaalla ei ole vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle, ja hänellä on
 - vaikea-asteinen sairaus ($FVIII < 1\%$)
 - keskivaikea sairaus ($FVIII \geq 1\%$ ja $\leq 5\%$), johon liittyy voimakas verenvuototaipumus.

Hemlibraa voidaan käyttää kaikenikäisille potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa hemofilian ja/tai verenvuotosairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Hoito (myös tavanomainen ennaltaehkäisy) vasta-aineen ohittavilla aineilla (esim. aktivoidulla protrombiinikompleksikonsentraatilla [aPCC] ja aktivoidulla rekombinantilla ihmisen hyytymistekijä VIIa:lla [rFVIIa]) pitää lopettaa päivää ennen Hemlibra-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Estohoitoa hyytymistekijä VIII:lla (FVIII) voidaan jatkaa Hemlibra-hoidon ensimmäisten 7 päivän ajan.

Suosittelut annos on 3 mg/kg kerran viikossa ensimmäisen 4 viikon ajan (aloitusannos), minkä jälkeen annetaan viikosta 5 alkaen ylläpitoannoksena 1,5 mg/kg kerran viikossa, 3 mg/kg kerran kahdessa viikossa tai 6 mg/kg kerran neljässä viikossa. Kaikki annokset annetaan injektiona ihon alle.

Aloitusannos on sama ylläpitoannoksen annostuksesta riippumatta.

Ylläpitoannoksen annostus pitää valita lääkärin ja potilaan tai potilasta hoitavan henkilön parhaaksi katsoman annostuksen perusteella, jotta tuetaan hoitoon sitoutumista.

Potilaalle annettava annos (mg) ja tilavuus (ml) lasketaan seuraavasti:

- Aloitusannos (3 mg/kg) kerran viikossa ensimmäisen 4 viikon ajan:
 $\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{annos (3 mg/kg)} = \text{annettava emisitsumabin kokonaismäärä (mg)}$
- Tämän jälkeen viikosta 5 alkaen ylläpitoannos joko 1,5 mg/kg kerran viikossa, 3 mg/kg kerran kahdessa viikossa tai 6 mg/kg kerran neljässä viikossa:
 $\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{annos (1,5 mg/kg, 3 mg/kg tai 6 mg/kg)} = \text{annettava emisitsumabin kokonaismäärä (mg)}$

Ihon alle annettavan Hemlibra-injektion kokonaistilavuus lasketaan seuraavasti:
 $\text{annettava emisitsumabin kokonaismäärä (mg)} \div \text{injektiopullon pitoisuus (mg/ml)} = \text{annettavan Hemlibra-injektion kokonaistilavuus (ml)}$.

Eri Hemlibra-pitoisuuksia (30 mg/ml ja 150 mg/ml) ei saa yhdistää samaan ruiskuun koostettaessa annettavaa kokonaistilavuutta.

Annettava tilavuus ei saa olla suurempi kuin 2 ml/injektio.

Esimerkkejä:

Potilaan paino 16 kg, ylläpitoannos 1,5 mg/kg kerran viikossa:

- Esimerkki aloitusannoksesta (ensimmäiset 4 viikkoa): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = \text{aloitusannokseen tarvitaan } 48 \text{ mg emisitsumabia}$.
- Laske annettava tilavuus jakamalla laskettu annos 48 mg pitoisuudella 150 mg/ml: $48 \text{ mg emisitsumabia} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{injisoitava määrä Hemlibra 150 mg/ml -valmistetta on } 0,32 \text{ ml}$.
- Valitse asianmukainen annos ja tilavuus saatavana olevista vahvuuksista.
- Esimerkki ylläpitoannoksesta (viikosta 5 alkaen): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = \text{ylläpitoannokseen tarvitaan } 24 \text{ mg emisitsumabia}$.
- Laske annettava tilavuus jakamalla laskettu annos 24 mg pitoisuudella 30 mg/ml: $24 \text{ mg emisitsumabia} \div 30 \text{ mg/ml} = \text{kerran viikossa injisoitava määrä Hemlibra 30 mg/ml -valmistetta on } 0,8 \text{ ml}$.
- Valitse asianmukainen annos ja tilavuus saatavana olevista vahvuuksista.

Potilaan paino 40 kg, ylläpitoannos 3 mg/kg kerran kahdessa viikossa:

- Esimerkki aloitusannoksesta (ensimmäiset 4 viikkoa): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = \text{aloitusannokseen tarvitaan } 120 \text{ mg emisitsumabia.}$
- Laske annettava tilavuus jakamalla laskettu annos 120 mg pitoisuudella 150 mg/ml: $120 \text{ mg emisitsumabia} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{injisoitava määrä Hemlibra } 150 \text{ mg/ml -valmistetta on } 0,8 \text{ ml.}$
- Valitse asianmukainen annos ja tilavuus saatavana olevista vahvuuksista.
- Esimerkki ylläpitoannoksesta (viikosta 5 alkaen): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = \text{ylläpitoannokseen tarvitaan } 120 \text{ mg emisitsumabia.}$
- Laske annettava tilavuus jakamalla annos 120 mg pitoisuudella 150 mg/ml: $120 \text{ mg emisitsumabia} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{kerran kahdessa viikossa injisoitava määrä Hemlibra } 150 \text{ mg/ml -valmistetta on } 0,8 \text{ ml.}$
- Valitse asianmukainen annos ja tilavuus saatavana olevista vahvuuksista.

Potilaan paino 60 kg, ylläpitoannos 6 mg/kg kerran neljässä viikossa:

- Esimerkki aloitusannoksesta (ensimmäiset 4 viikkoa): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = \text{aloitusannokseen tarvitaan } 180 \text{ mg emisitsumabia.}$
- Laske annettava tilavuus jakamalla laskettu annos 180 mg pitoisuudella 150 mg/ml: $180 \text{ mg emisitsumabia} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{injisoitava määrä Hemlibra } 150 \text{ mg/ml -valmistetta on } 1,20 \text{ ml.}$
- Valitse asianmukainen annos ja tilavuus saatavana olevista vahvuuksista.
- Esimerkki ylläpitoannoksesta (viikosta 5 alkaen): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = \text{ylläpitoannokseen tarvitaan } 360 \text{ mg emisitsumabia.}$
- Laske annettava tilavuus jakamalla laskettu annos 360 mg pitoisuudella 150 mg/ml: $360 \text{ mg emisitsumabia} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{kerran neljässä viikossa injisoitava määrä Hemlibra } 150 \text{ mg/ml -valmistetta on } 2,4 \text{ ml.}$
- Valitse asianmukainen annos ja tilavuus saatavana olevista vahvuuksista.

Hoidon kesto

Hemlibra on tarkoitettu pitkäaikaiseen verenvuotoja ennaltaehkäisevään hoitoon.

Annosmuutokset hoidon aikana

Hemlibran annosmuutoksia ei suositella.

Annosten viivästyminen tai ottamatta jääminen

Jos potilaan hoito-ohjelman mukainen Hemlibra-injektio ihon alle jää ottamatta, potilasta pitää neuvoa injisoimaan saamatta jäänyt annos mahdollisimman pian, viimeistään vuorokautta ennen seuraavaa hoito-ohjelman mukaista injektion antopäivää. Sen jälkeen potilaan pitää injisoida seuraava annos tavanomaisena injektion antopäivänä. Potilas ei saa injisoida kahta annosta samana päivänä korvatakseen unohtamansa annoksen.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei suositella annosmuutoksia (ks. kohta 5.2). Tietoja alle 1 vuoden ikäisistä potilaista ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annosmuutoksia ei suositella ≥ 65 -vuotiaille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Tietoja yli 77-vuotiaista potilaista ei ole saatavilla.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Lievää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella annosmuutoksia (ks. kohta 5.2). Hemlibra-valmisteen käytöstä keskivaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoja. Emisitsumabia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hoito perioperatiivisessa tilanteessa

Emisitsumabin turvallisuutta ja tehoa leikkauksen yhteydessä ei ole tutkittu. Potilaille on kliinisissä tutkimuksissa tehty kirurgisia toimenpiteitä keskeyttämättä estohoitoa emisitsumabilla.

Jos perioperatiivisena aikana tarvitaan vasta-aineen ohittavia aineita (kuten aPCC ja rFVIIa), katso vasta-aineen ohittavien aineiden annostusohjeet kohdasta 4.4. Jos perioperatiivisena aikana tarvitaan hyytymistekijää VIII (FVIII), ks. kohta 4.5.

Potilaan hemostaattisen tilan seuranta, ks. kohta 4.4 hyytymiskokeiden tulokset, joihin emisitsumabi ei vaikuta.

Immuunivasteen siedätys (ITI, immune tolerance induction)

Emisitsumabin turvallisuutta ja tehoa ITI-hoitoa saavilla potilailla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Hemlibra on tarkoitettu ainoastaan ihon alle annettavaksi, ja sen annossa pitää noudattaa asianmukaista aseptista tekniikkaa (ks. kohta 6.6).

Injektion anto pitää rajoittaa suositeltuihin injektiokohtiin: vatsaan, olkavarren ulkosivuun ja reisiin (ks. kohta 5.2).

Ihonalainen Hemlibra-injektio olkavarren ulkosivuun pitää antaa potilasta hoitavan henkilön tai terveydenhuollon ammattilaisen toimesta.

Injektiokohdan vaihtelevuus saattaa ehkäistä injektiokohdan reaktioita tai vähentää niitä (ks. kohta 4.8). Hemlibraa ei saa antaa ihon alle alueelle, jonka iho punoittaa tai aristaa tai jolla on mustelmia, kovettumia, luomia tai arpia.

Muut ihon alle annettavat lääkevalmisteet injisoidaan Hemlibra-hoidon aikana mieluiten eri anatomiselle alueelle.

Injektion antaminen, kun sen antaja on potilas itse ja/tai potilasta hoitava henkilö

Hemlibra on tarkoitettu käytettäväksi terveydenhuollon ammattilaisen opastuksessa. Kun potilas ja/tai häntä hoitava henkilö on saanut asianmukaisen opastuksen ihon alle annettavien injektioiden injektio tekniikkaan, hän voi injisoida Hemlibran itse tai potilasta hoitava henkilö voi injisoida sen, jos lääkäri katsoo sen asianmukaiseksi.

Lääkärin ja potilasta hoitavan henkilön pitää arvioida, voiko lapsi injisoida Hemlibra-hoidon itse. Hoidon injisoinnista itse ei kuitenkaan suositella, jos lapsi on alle 7-vuotias.

Kattavat ohjeet Hemlibran antoon, ks. kohta 6.6 ja pakkausseloste.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Hemlibraan ja aktivoituun protrombiinikompleksikonsentraattiin (aPCC) liittyvä tromboottinen mikroangiopatia

Kliinisessä tutkimuksessa Hemlibraa estohoitona sekä aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia (aPCC) keskimäärin > 100 U/kg/vrk suuruisina kumulatiivisina annoksina vähintään 24 tunnin ajan saaneilla potilailla on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa (ks. kohta 4.8). Tromboottisen mikroangiopatian hoitoon kuului tukihoidon ja mahdollisesti plasmafereesi ja hemodialyysi. Tromboottisen mikroangiopatian paranemista todettiin viikon kuluessa aPCC:n käytön lopettamisen ja Hemlibra-hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tällainen nopea paraneminen eroaa epätyypillisen hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän ja tromboottisen mikroangiopatian klassisten muotojen, kuten tromboottisen trombosytopeenisen purppuran, tavanomaisesta kliinisestä kuluista (ks. kohta 4.8). Yksi potilas aloitti Hemlibra-hoidon uudelleen tromboottisen mikroangiopatian parannuttua, ja hoito jatkui turvallisesti.

Hemlibraa estohoitona saavia potilaita pitää seurata aPCC:n käytön aikana tromboottisen mikroangiopatian kehittymisen havaitsemiseksi. Jos potilaalle kehittyy tromboottiseen mikroangiopatiaan sopivia kliinisiä oireita ja/tai laboratoriolöydöksiä, lääkärin pitää välittömästi lopettaa aPCC-hoito ja keskeyttää Hemlibra-hoito sekä hoitaa oireet ja löydökset siten kuin kliinisesti on aiheellista. Kun tromboottinen mikroangiopatia on täysin parantunut, lääkärin ja potilaan / potilasta hoitavan henkilön pitää arvioida Hemlibra-estohoidon jatkamisen hyödyt ja riskit tapauskohtaisesti. Jos vasta-aineen ohittavan aineen käyttö Hemlibra-estohoidon saavalle potilaalle on aiheellista, ks. jäljempänä vasta-aineen ohittavien aineiden annostusohjeet.

Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos tromboottisen mikroangiopatian riski on suuri (esim. potilaan sairaushistorian tai suvussa esiintyneen tromboottisen mikroangiopatian vuoksi) tai jos potilas käyttää samaan aikaan lääkevalmisteita, joiden tiedetään olevan tromboottisen mikroangiopatian kehittymisen riskitekijöitä (esim. siklosporiini, kiniini, takrolimuusi).

Hemlibraan ja aktivoituun protrombiinikompleksikonsentraattiin (aPCC) liittyvät tromboemboliat

Kliinisessä tutkimuksessa Hemlibraa estohoitona sekä aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia keskimäärin > 100 U/kg/vrk suuruisina kumulatiivisina annoksina vähintään 24 tunnin ajan saaneilla potilailla on raportoitu vakavia tromboottisia tapahtumia (ks. kohta 4.8). Yhdessäkään tapauksessa ei tarvittu hyytymistä estävää hoitoa. Tapahtumien todettiin lieventyneen tai parantuneen kuukauden kuluessa siitä, kun aPCC:n käyttö oli lopetettu ja Hemlibra-hoito oli keskeytetty (ks. kohta 4.8). Yksi potilas aloitti Hemlibra-hoidon uudelleen tromboottisen tapahtuman parannuttua, ja hoito jatkui turvallisesti.

Hemlibraa estohoitona saavia potilaita pitää seurata aPCC:n käytön aikana tromboembolian kehittymisen havaitsemiseksi. Jos potilaalla on tromboottisiin tapahtumiin sopivia kliinisiä oireita, kuvantamislöydöksiä ja/tai laboratoriolöydöksiä, lääkärin pitää välittömästi lopettaa aPCC-hoito ja keskeyttää Hemlibra-hoito sekä hoitaa tällaiset oireet ja löydökset siten kuin kliinisesti on aiheellista. Kun tromboottinen tapahtuma on täysin parantunut, lääkärin ja potilaan / potilasta hoitavan henkilön pitää arvioida Hemlibra-estohoidon jatkamisen hyödyt ja riskit tapauskohtaisesti. Jos vasta-aineen ohittavan aineen käyttö Hemlibra-estohoidon saavalle potilaalle on aiheellista, ks. jäljempänä vasta-aineen ohittavien aineiden annostusohjeet.

Ohjeet vasta-aineen ohittavien aineiden käyttöön Hemlibra-estohoidoa saaville potilaille

Hoido vasta-aineen ohittavilla aineilla pitää lopettaa päivää ennen Hemlibra-hoidon aloittamista.

Jos vasta-aineen ohittavien aineiden käyttö on tarpeen Hemlibra-estohoidon aikana, lääkärin on aina keskusteltava potilaan ja/tai potilasta hoitavan henkilön kanssa vasta-aineen ohittavan aineen tarkasta annoksesta ja annostusaikataulusta.

Hemlibra lisää potilaan veren hyytymistä. Vasta-aineen ohittavaa ainetta saatetaan siten tarvita pienempi annos kuin ilman Hemlibra-estohoidoa. Vasta-aineen ohittavien aineiden annos ja hoidon kesto riippuvat verenvuodon sijainnista ja laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta. aPCC:n käyttöä pitää välttää, ellei muita hoitovaihtoehtoja ole saatavissa. Jos aPCC:n käyttö Hemlibra-estohoidoa saavalle potilaalle on aiheellista, aloitusannos saa olla enintään 50 U/kg, ja laboratorioarvojen seuranta on suositeltavaa (mukaan lukien munuaisten toiminnan seuranta, trombosyyttien määrittäminen ja tromboosien toteamiseksi tehtävät tutkimukset, näihin kuitenkin rajoittumatta). Jos verenvuotoa ei saada hallintaan, kun aPCC:n aloitusannos on enintään 50 U/kg, aPCC-lisäannoksia voidaan antaa lääkärin ohjauksessa tai valvonnassa ottaen huomioon laboratorioseuranta tromboottisen mikroangiopatian tai tromboemboolian toteamiseksi ja verenvuotojen toteaminen ennen toistuvaa antoa. aPCC:n kokonaisannos ei saa hoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana ylittää annosta 100 U/kg. Hoitavan lääkärin on arvioitava tromboottisen mikroangiopatian ja tromboemboolian riskiä tarkoin verenvuotojen riskiin nähden, jos ensimmäisten 24 tunnin aikana harkitaan aPCC-hoidoa enimmäisannosta 100 U/kg suuremmalla annostuksella.

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu tromboottista mikroangiopatiaa eikä tromboottisia tapahtumia, kun Hemlibra-estohoidoa saavat potilaat käyttivät pelkästään aktivoitua rekombinanttia hyytymistekijä VIIa:ta (rFVIIa).

Vasta-aineen ohittavien aineiden annostusohjeita pitää noudattaa vähintään 6 kuukauden ajan Hemlibra-estohoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on melko harvoin havaittu tehon heikkenemiseen johtavaa neutraloivien emisitsumabivasta-aineiden kehittymistä ja plasman emisitsumabipitoisuuden laskua (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Potilaita, joilla on kliinisiä merkkejä tehon heikkenemisestä (esim. lisääntyneitä vuototapahtumia), on pikaisesti tutkittava etiologian arvioimiseksi ja muita terapeuttisia hoitovaihtoehtoja on harkittava, jos epäillään neutraloivia emisitsumabivasta-aineita.

Emisitsumabin vaikutus hyytymiskokeisiin

Emisitsumabi korvaa puuttuvan aktivoituneen hyytymistekijä VIII:n (FVIIIa) tenaasikofaktoriaktiivisuuden. Sisäiseen hyytymisreittiin perustuvat veren hyytymisen laboratoriokokeet, mukaan lukien aktivoitu hyytymisaika (ACT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (esim. aPTT), mittaavat kokonaishyytymisaikaa, mukaan lukien trombiinin aktivoiman hyytymistekijä VIII:n muuntumiseen hyytymistekijä VIIa:ksi tarvittavan ajan. Tällaisissa sisäiseen reittiin perustuvissa kokeissa hyytymisaajan tulos on emisitsumabia käytettäessä liian lyhyt, koska emisitsumabi ei vaadi trombiinin aiheuttamaa aktivaatiota. Liian lyhyt sisäisen reitin hyytymisaika puolestaan häiritsee kaikkia aktivoituneen partiaaliseen tromboplastiiniaikaan perustuvia yhden hyytymistekijän määrittämiä, kuten yksivaiheista hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden määrittämiä (ks. kohta 4.4, taulukko 1). Emisitsumabi ei kuitenkaan vaikuta kromogeenisilla tai immunomäärittämismenetelmillä tehtyihin yhden hyytymistekijän määrittämiin, joten niitä voidaan käyttää hyytymisparametrien arvioimiseen hoidon aikana, jolloin on huomioitava erityisesti jäljempänä kuvatut kromogeeniset hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden määrittäykset.

Kromogeenisissa FVIII:n aktiivisuutta mittaavissa testeissä voidaan käyttää joko ihmisen tai naudan hyytymisproteiineja. Ihmisen hyytymistekijöitä sisältävät määritykset ovat emisitsumabille herkkiä, mutta saattavat yliarvioida emisitsumabin kliinisen hemostaattisen vaikutuksen. Naudan hyytymistekijöitä sisältävät määritykset eivät sitä vastoin ole emisitsumabille herkkiä (eivät mittaa aktiivisuutta), joten niitä voidaan käyttää endogeenisen tai infusoidun FVIII:n aktiivisuuden seuraamiseen tai hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden mittaamiseen.

Emisitsumabin aktiivisuus säilyy FVIII:n vasta-aineista huolimatta, minkä vuoksi hyyttymiseen perustuvat, FVIII:n toiminnan estymistä mittaavat Bethesda-määritykset antavat väärän negatiivisen tuloksen. Näiden sijasta voidaan käyttää nautaperäiseen FVIII:n kromogeeniseen testiin perustuvaa kromogeenista Bethesda-määritystä, joka ei ole herkkä emisitsumabille.

Nämä kaksi farmakodynaamista markkeria eivät kuvasta emisitsumabin todellista hemostaattista vaikutusta *in vivo* (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika on liian lyhyt ja raportoitu FVIII:n aktiivisuus saattaa ylikorostua), mutta ne antavat suhteellisen osoituksen emisitsumabin veren hyyttymistä edistävästä vaikutuksesta.

Yhteenvedona voidaan todeta, että sisäiseen hyyttymisreittiin perustuvien veren hyyttymistä mittaavien laboratoriokokeiden tuloksia ei pidä käyttää Hemlibra-hoitoa saaville potilaille lääkkeen aktiivisuuden seuraamiseen, hyytymistekijän korvaushoidossa tai hyyttymisen estämiseen tarvittavan annoksen määrittämiseen eikä FVIII:n vasta-aineiden titterin mittaamiseen. Sisäiseen hyyttymisreittiin perustuvien veren hyyttymistä mittaavien laboratoriokokeiden käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, koska jos potilaalla on verenvuotoepisodi, tulosten virhetulkinta voi johtaa potilaan alihoitamiseen ja siten vaikea-asteisiin tai hengenvaarallisiin verenvuotoihin.

Taulukossa 1 esitetään laboratoriokokeet, joihin emisitsumabi vaikuttaa ja ei vaikuta. Emisitsumabin puoliintumisaika on pitkä, joten vaikutukset hyyttymismääritykseen voivat säilyä 6 kuukauteen saakka viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Taulukko 1 Hyyttymiskokeiden tulokset, joihin emisitsumabi vaikuttaa ja joihin se ei vaikuta

Tulokset, joihin emisitsumabi vaikuttaa	Tulokset, joihin emisitsumabi ei vaikuta
- aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT) - FVIII:n vasta-ainetitterien Bethesda-määritykset (veren hyyttymiseen perustuvat) - yksivaiheiset aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan perustuvat yhden hyytymistekijän määritykset - aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan perustuva aktivoituneen proteiini C:n resistenssi (APC-res) - aktivoitu hyyttymisaika (ACT)	- FVIII:n vasta-aine-titterien Bethesda-määritykset (naudan kromogeeninen) - tromboplastiiniaika (TT) - yksivaiheiset protrombiiniaikaan perustuvat yhden hyytymistekijän määritykset - kromogeeniseen menetelmään perustuvat yhden hyytymistekijän, muun kuin FVIII:n¹, määritykset - Immunoperusteiset määritykset (esim. ELISA, turbidimetriset menetelmät) - hyytymistekijöitä koskevat geenitestit (esim. hyytymistekijä V Leiden, protrombiini 20210)

¹Hyttymistekijä VIII:n aktiivisuuden kromogeenisten määritysten osalta huomioitavia tärkeitä seikkoja, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Alle 1 vuoden ikäisistä lapsista ei ole tietoja. Vastasyntyneiden ja imeväisikäisten lasten hemostaattisen järjestelmän kehittyminen on dynaamista ja asteittaista, joten hyöty-riskiarviossa on huomioitava tämän potilasryhmän veren hyyttymistä edistävien ja estävien proteiinien suhteelliset pitoisuudet, mukaan lukien mahdollinen tromboosiriski (esim. keskuslaskimokatetriin liittyvä tromboosi).

Koulutusmateriaali

Kaikkien lääkärin, jotka oletettavasti määräävät tai käyttävät Hemlibra-valmistetta tai valvovat Hemlibra-valmisteen käyttöä, on varmistettava, että he ovat saaneet lääkärin koulutusmateriaalin ja perehtyneet siihen. Terveydenhuollon ammattilaisten on selitettävä ja käytävä läpi Hemlibra-hoidon hyödyt ja riskit potilaan ja häntä hoitavan henkilön kanssa ja varmistettava, että heille on annettu potilaskortti ja potilaan / potilasta hoitavan henkilön opas. Potilasta / potilasta hoitavaa henkilöä on ohjeistettava pitämään potilaskortti aina mukanaan ja näyttämään se vastaanotolla kaikille muille hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Emisitsumabilla ei ole tehty riittäviä tai hyvin kontrolloituja yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliininen kokemus viittaa emisitsumabin ja aPCC:n väliseen yhteisvaikutukseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Prekliinisten kokeiden perusteella rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n tai hyytymistekijä VIII:n käytössä emisitsumabin kanssa on tromboositaipumuksen mahdollisuus. Emisitsumabi lisää potilaan veren hyytymistä, joten hemostaasin aikaansaamiseen tarvittava rFVIIa- tai FVIII-annos voi olla pienempi kuin potilailla, jotka eivät ole saaneet Hemlibra-estohoittoa.

Tromboottisen komplikaation ilmetessä lääkärin pitää kliinisen tarpeen mukaan harkita rFVIIa- tai FVIII-hoidon lopettamista ja Hemlibra-estohoidon keskeyttämistä. Jatkohoito pitää räätälöidä yksilöllisen kliinisen tilanteen mukaan.

- Annosmuutoksista päätettäessä pitää ottaa huomioon lääkevalmisteiden puoliintumisajat ja etenkin se, ettei emisitsumabihoito keskeyttämisellä välttämättä ole välitöntä vaikutusta.
- Seuranta kromogeenisella FVIII-määrittelyllä voi ohjata hyytymistekijöiden antoa, ja tromboositaipumuksen kantajuuden testausta voidaan harkita.

Fibrinolyysia estävien lääkeaineiden samanaikaisesta antamisesta aPCC:n tai rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n kanssa potilaille, jotka käyttävät Hemlibraa estolääkityksenä, on vähän kokemusta. Kun emisitsumabihoitoa saavat potilaat käyttävät systeemisiä fibrinolyysia estäviä lääkeaineita yhdistelmänä aPCC:n tai rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n kanssa, tromboottisten tapahtumien mahdollisuus pitää kuitenkin ottaa huomioon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Hemlibraa saavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä Hemlibra-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Raskaus

Kliinisiä emisitsumabitutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. Hemlibralla ei ole tehty eläinten lisääntymistä koskevia tutkimuksia. Ei tiedetä, voiko raskaana olevalle naiselle annettu emisitsumabi vahingoittaa sikiötä tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn. Hemlibraa voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt äidille ovat siitä sikiölle aiheutuvia mahdollisia riskejä suuremmat. Samalla on otettava huomioon, että tromboosin vaara on suurentunut raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen ja että moniin raskausajan komplikaatioihin liittyy yleistyneen suonensisäisen hyytymisen (DIC-oireyhtymä) suurempi riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö emisitsumabi ihmisen rintamaitoon. Emisitsumabin vaikutusta maidon erittymiseen tai emisitsumabin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Ihmisen IgG:n tiedetään

erittyvän rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Hemlibra-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ihmisistä ei ole hedelmällisyyttä koskevia tietoja saatavissa. Emisitsumabin vaikutusta miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hemlibra-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hemlibra-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta saatuihin tietoihin. Kliinisissä Hemlibra-tutkimuksissa raportoituja vakavimpia haittavaikutuksia olivat tromboottinen mikroangiopatia ja tromboottiset tapahtumat, mukaan lukien kavernoottinen sinustromboosi ja pinnallinen laskimotromboosi yhdessä samanaikaisen ihonekroosin kanssa (ks. jäljempänä ja kohta 4.4).

Vähintään yhden Hemlibra-annoksen saaneilla potilailla yleisimmin ($\geq 10\%$) raportoituja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktiot (19,4 %), nivelsärky (14,2 %) ja päänsärky (14,0 %).

Kliinisissä tutkimuksissa Hemlibra-estohoitoa saaneista potilaista yhteensä kolme (0,7 %) keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi; näitä haittavaikutuksia olivat tromboottinen mikroangiopatia, ihonekroosi samanaikaisesti pinnallisen tromboflebiitin kanssa sekä päänsärky.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta saatuihin tietoihin sekä viiden vaiheen III kliinisen tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin (aikuisia ja nuoria koskevat tutkimukset [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 ja BO39182 – HAVEN 4], kaikkia ikäryhmiä koskeva tutkimus [BO41423 – HAVEN 6] sekä pediatria potilaita koskeva tutkimus [BH29992 – HAVEN 2]). Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 444 A-hemofiliaa sairastavaa potilasta, jotka saivat vähintään yhden Hemlibra-annoksen tavanomaisena estohoitona (ks. kohta 5.1). Kliiniseen tutkimukseen osallistuneista potilaista 307 (69,1 %) oli aikuisia (joista kaksi oli naisia), 61 (13,7 %) oli nuoria (≥ 12 – < 18 -vuotiaita), 71 (16,0 %) oli lapsia (≥ 2 – < 12 -vuotiaita) ja viisi (1,1 %) oli imeväis- ja taaperoikäisiä (1 kuukaudesta < 2 -vuotiaisiin). Tutkimuksissa altistuksen kestoajan mediaani oli 32 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–94,3 viikkoa).

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmenneet haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti (taulukko 2). Kunkin haittavaikutuksen esiintyvyyden luokat perustuvat seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2 Yhteenveto yhdistetyissä kliinisissä Hemlibra-tutkimuksissa (HAVEN) ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaituista haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus (suositeltu termi, MedDRA)	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Tromboottinen mikroangiopatia	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
Verisuonisto	Pinnallinen tromboflebiitti	Melko harvinainen
	Kavernoottinen sinustromboosi ^a	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihonekroosi	Melko harvinainen
	Angioedeema	Melko harvinainen
	Urtikaria	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky	Hyvin yleinen
	Lihassärky	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktio	Hyvin yleinen
	Kuume	Yleinen
	Heikentynyt terapeutinen vaste ^b	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen

^a Verisuonisto on kavernoottisen sinustromboosin toissijainen elinjärjestelmäluokka.
^b Tehon menetystä (heikentynyt terapeutinen vaste), joka ilmenee lisääntyneinä vuototapahtumina, on raportoitu neutraloivien emisitsumabivasta-aineiden ja plasman emisitsumabipitoisuuden laskun yhteydessä (ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus ja kohdat 4.4 ja 5.1).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tromboottinen mikroangiopatia

Tromboottisia mikroangiopatiatapahtumia raportoitiin yhdistetyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %:lla (3/444) potilaista ja 9,7 %:lla (3/31) potilaista, jotka saivat emisitsumabihoidon aikana vähintään yhden aPCC-annoksen. Kaikki 3 tromboottista mikroangiopatiatapahtumaa ilmenivät annettaessa aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia keskimäärin > 100 U/kg/vrk suuruisina kumulatiivisina annoksina vähintään 24 tunnin ajan hoitotapahtuman aikana (ks. kohta 4.4). Potilailla oli trombositopeniaa, mikroangiopatiasta hemolyyttistä anemiaa ja akuutteja munuaisvaurioita, mutta ei vaikea-asteista ADAMTS13:n aktiivisuuden puutosta. Yksi potilas aloitti Hemlibra-hoidon uudelleen tromboottisen mikroangiopatian häviämisen jälkeen eikä tromboottinen mikroangiopatia uusiutunut.

Tromboottiset tapahtumat

Vakavia tromboottisia tapahtumia raportoitiin yhdistetyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %:lla (2/444) potilaista ja 6,5 %:lla (2/31) potilaista, jotka saivat emisitsumabihoidon aikana vähintään yhden aPCC-annoksen. Molemmat vakavat tromboottiset tapahtumat ilmenivät annettaessa aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia keskimäärin > 100 U/kg/vrk suuruisina kumulatiivisina annoksina vähintään 24 tunnin ajan hoitotapahtuman aikana. Yksi potilas aloitti Hemlibra-hoidon uudelleen tromboottisen tapahtuman häviämisen jälkeen eikä tromboottinen tapahtuma uusiutunut (ks. kohta 4.4).

Emisitsumabin ja aPCC-hoidon väliset yhteisvaikutukset kliinisissä pivotaalitutkimuksissa

Hemlibraa estohoitona saavilla potilailla oli 82 aPCC-hoitokertaa*, joista kahdeksassa (10 %) aPCC:n keskimääräinen kumulatiivinen annos oli > 100 U/kg/vrk vähintään 24 tunnin ajan; kahteen näistä kahdeksasta hoitokerrasta liittyi tromboottisia tapahtumia ja kolmeen liittyi tromboottinen mikroangiopatia (taulukko 3). Muihin aPCC-hoitokertoihin ei liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa eikä tromboottisia tapahtumia. 68 %:ssa kaikista aPCC-hoitokertoista potilas sai vain yhden infuusion < 100 U/kg.

Taulukko 3 aPCC-hoito* yhdistetyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa

aPCC-hoidon kesto	aPCC:n keskimääräinen kumulatiivinen annos 24 tunnin aikana (U/kg/vrk)		
	< 50	50–100	> 100
< 24 tuntia	9	47	13
24–48 tuntia	0	3	1 ^b
> 48 tuntia	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* aPCC-hoitokerran määritelmänä on kaikki potilaan mistä tahansa syystä saamat aPCC-annokset, kunnes hoidossa oli 36 tunnin tauko. Se käsittää kaikki aPCC-hoitokerrat, lukuun ottamatta ensimmäisten 7 hoitopäivän hoitokertoja ja 30 päivää Hemlibra-hoidon lopettamisen jälkeen tapahtuneita hoitokertoja.

^a Tromboottinen mikroangiopatia

^b Tromboottinen tapahtuma

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita raportoitiin yhdistetyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti (19,4 %). Kaikki Hemlibran kliinisissä tutkimuksissa havaitut injektiokohdan reaktiot raportoitiin ei-vakavina, ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja 94,9 % hävisi ilman hoitoa. Yleisimmin raportoituja injektiokohdan reaktioita olivat injektiokohdan punoitus (10,6 %), injektiokohdan kipu (4,1 %), injektiokohdan kutina (2,9 %) ja injektiokohdan turvotus (2,7 %).

Immunogeenisuus

Hemlibralla tehdyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa neutraloivien emisitsumabivasta-aineiden kehittyminen ja siihen liittyvä emisitsumabipitoisuuden pieneneminen oli melko harvinaista (ks. kohta 5.1). Yhdellä potilaalla, jolla kehittyi neutraloivia emisitsumabivasta-aineita ja emisitsumabipitoisuus pieneni, teho heikkeni (ilmeni verenvuotona) viiden viikon hoidon jälkeen, mikä johti Hemlibra-hoidon keskeyttämiseen myöhemmin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat

Tutkimuksiin osallistui yhteensä 137 pediatria potilasta, joista 5 (3,6 %) oli imeväisiä ja taaperoituja (1 kk – alle 2 vuoden ikäisiä), 71 (51,8 %) oli lapsia (2 – alle 12 vuoden ikäisiä) ja 61 (44,5 %) oli nuoria (12 – alle 18 vuoden ikäisiä). Yleisesti ottaen Hemlibran turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen imeväisillä, lapsilla, nuorilla ja aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Hemlibran yliannostuksesta on vähän kokemusta.

Oireet

Tahaton yliannostus saattaa aiheuttaa veren lisääntyntä hyytymistaipumusta.

Hoito

Yliannostuksen tahattomasti saaneen potilaan on otettava heti yhteyttä lääkäriin, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, muut systeemisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BX06

Vaikutusmekanismi

Emisitsumabi on humanisoitu, muokattu monoklonaalinen immunoglobuliini G4 (IgG4) -vasta-aine, jossa on kaksoisspesifinen vasta-ainerakenne.

Emisitsumabi tuo aktivoituneen hyytymistekijä IX:n ja hyytymistekijä X:n yhteen ja korvaa näin puuttuvan aktivoituneen hyytymistekijä VIII:n (FVIIIa) toiminnan, jota tarvitaan tehokkaaseen hemostaasiin.

Emisitsumabilla ei ole rakenteellista yhteyttä eikä sekvenssin vastaavuutta FVIII:n kanssa, joten se ei sinänsä indusoi eikä lisää FVIII:n suorien vasta-aineiden kehittymistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hemlibra-estohoito lyhentää aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT) ja lisää raportoitua FVIII:n aktiivisuutta (ihmisen hyytymistekijöihin perustuvassa kromogeenisessä määrittäyksessä). Nämä kaksi farmakodynaamista markkeria eivät kuvasta emisitsumabin todellista hemostaattista vaikutusta *in vivo* (aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika on liian lyhyt ja raportoitu FVIII:n aktiivisuus saattaa ylikorostua), mutta ne antavat suhteellisen viitteen emisitsumabin veren hyytymistä edistävästä vaikutuksesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hemlibran tehoa tavanomaisena estohoitona A-hemofiliapotilaille tutkittiin viidessä kliinisessä tutkimuksessa (kolmessa aikuisia ja nuoria A-hemofiliapotilaita, joilla oli tai ei ollut FVIII:n vasta-aineita, koskeneessa tutkimuksessa [HAVEN 1, HAVEN 3 ja HAVEN 4], yhdessä pediatriasia A-hemofiliapotilaita, joilla oli FVIII:n vasta-aineita, koskeneessa tutkimuksessa [HAVEN 2] ja kaikenikäisistä potilaista koostuneessa tutkimusryhmässä, jossa potilailla oli lievä tai keskivaikea A-hemofilia, mutta ei ollut FVIII:n vasta-aineita [HAVEN 6]).

Kliiniset tutkimukset aikuisilla ja nuorilla A-hemofiliapotilailla, jolla oli tai ei ollut FVIII:n vasta-aineita

A-hemofiliaa sairastavat potilaat (ikä ≥ 12 vuotta ja paino > 40 kg), joilla ei ollut vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle (tutkimus BH30071 – HAVEN 3)

HAVEN 3 -tutkimus oli satunnaistettu, avoin, vaiheen III kliininen monikeskustutkimus, jossa oli mukana 152 aikuista ja nuorta miestä (ikä ≥ 12 vuotta ja paino > 40 kg). He sairastivat vaikea-asteista A-hemofiliaa, heillä ei ollut vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle, ja he olivat saaneet aiemmin hyytymistekijä VIII:aa joko jaksoittaisena hoitona (tarpeen mukaan) tai estohoitona. Potilaat saivat Hemlibraa ihon alle ensimmäisten neljän viikon ajan annoksina 3 mg/kg kerran viikossa, minkä jälkeen annos oli joko 1,5 mg/kg kerran viikossa (hoitoaarat A ja D) tai 3 mg/kg kerran kahdessa viikossa (hoitoaara B) tai ei lainkaan estohoittoa (hoitoaara C). Hoitoaaran C potilailla oli mahdollisuus siirtyä Hemlibra-hoittoon (3 mg/kg kerran kahdessa viikossa) sen jälkeen, kun he olivat olleet vähintään 24 viikkoa ilman estohoittoa. Hoitoaaroissa A ja B oli sallittua suurentaa annos 24 viikon jälkeen 3 mg:aan/kg viikoittain, jos potilaalla oli kaksi tai useampia kriteerit täyttäviä verenvuotoja (eli vakaassa tilassa ilmaantuvia spontaaneja ja kliinisesti merkittäviä verenvuotoja). Hoitoaaran D potilaiden annos voitiin titrata suuremmaksi toisen kriteerit täyttävän verenvuodon jälkeen. Viiden potilaan ylläpitoannosta suurennettiin primaarianalyysin ajankohtana.

Kahdeksankymmentäyhdeksän potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet hyytymistekijä VIII:aa jaksoittaisesti (tarpeen mukaan), satunnaistettiin suhteessa 2:2:1 saamaan Hemlibra-hoittoa joko kerran viikossa (hoitoaara A; N = 36), kerran kahdessa viikossa (hoitoaara B; N = 35) tai ei lainkaan estohoittoa (hoitoaara C; N = 18). Ositus tehtiin edeltävien 24 viikon aikana esiintyneiden verenvuotojen määrän perusteella (< 9 tai ≥ 9). Kuusikymmentäkolme potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet hyytymistekijä VIII:aa estohoitona, otettiin mukaan Hemlibra-hoittoa (1,5 mg/kg kerran viikossa) saavaan hoitoaaraan D.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida Hemlibra-estohoidon tehoa jaksoittaista hyytymistekijä VIII -hoittoa aiemmin saaneilla potilailla, kun viikoittain (hoitoaara A) tai kerran kahdessa viikossa (hoitoaara B) annettua estohoittoa verrattiin siihen, ettei estohoittoa annettu (hoitoaara C). Arvio perustui hyytymistekijähoitoa vaatineiden verenvuotojen lukumäärään (ks. taulukko 4). Tutkimuksen muita tavoitteita olivat hoitoaaran A tai B ja hoitoaaran C satunnaistettu vertailu Hemlibra-estohoidon kaikkia verenvuotoja, spontaaneja verenvuotoja, nivelten verenvuotoja ja kohdenivelten verenvuotoja vähentävän tehon suhteen (ks. taulukko 4) sekä potilaan mieluiten käyttämän hoidon arviointi kyselyn avulla.

Hemlibra-estohoidon tehoa verrattiin myös aiempaan hyytymistekijä VIII -estohoitoon (hoitoaara D) potilailla, jotka olivat ennen tutkimukseen mukaan tuloa osallistuneet ei-interventiotutkimukseen (ks. taulukko 5). Vertailuun otettiin vain ei-interventiotutkimukseen osallistuneita potilaita, koska verenvuotoja ja hoitoa koskevat tiedot oli kerätty samalla datan rakeisuudella, jota käytettiin tutkimuksessa HAVEN 3.

Ei-interventiotutkimus on havainnoiva tutkimus, jonka keskeisenä tavoitteena oli kerätä tarkkoja kliinisiä tietoja A-hemofiliaa sairastavien potilaiden verenvuotoepisodeista ja hemofilian hoitoon käyttämistä lääkevalmisteista interventiotutkimuksen ulkopuolella.

A-hemofiliaa sairastavat potilaat (iältään ≥ 12 vuotta), joilla oli FVIII:n vasta-aineita (tutkimus BH29884 – HAVEN 1)

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (HAVEN 1) oli mukana 109 A-hemofiliaa sairastavaa nuorta ja aikuista miestä (iältään ≥ 12 -vuotiaita), joilla oli FVIII:n vasta-aineita ja jotka olivat aiemmin saaneet jaksoittaista hoitoa tai estohoittoa vasta-aineen ohittavilla aineilla (aPCC ja rFVIIa). Potilaat saivat tutkimuksessa Hemlibra-estohoittoa viikoittain (hoitoaarat A, C ja D) annoksina 3 mg/kg kerran viikossa neljän viikon ajan, jonka jälkeen 1,5 mg/kg kerran viikossa, tai he eivät saaneet estohoittoa (hoitoaara B). Hoitoaaraan B satunnaistettujen potilaiden oli mahdollista siirtyä Hemlibra-estohoitoon, kun he olivat olleet vähintään 24 viikkoa ilman estohoittoa. Hemlibra-estohoidossa oli sallittua suurentaa annos 3 mg:aan/kg kerran viikossa 24 viikon jälkeen, jos potilaalla

oli kaksi tai useampia kriteerit täyttäviä verenvuotoja (eli vakaassa tilassa ilmenneitä spontaaneja ja varmistettuja kliinisesti merkittäviä verenvuotoja). Kahden potilaan ylläpitoannos titrattiin ensisijaisen analyysin ajankohtana annokseen 3 mg/kg kerran viikossa.

Viisikymmentäkolme potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet jaksoittain (tarpeen mukaan) vasta-aineen ohittavia aineita, satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko saamaan Hemlibra-estohoittoa (hoitoaara A) tai ei saamaan estohoittoa (hoitoaara B). Ositus tehtiin edeltävien 24 viikon aikana esiintyneiden verenvuotojen määrän perusteella (< 9 tai ≥ 9).

Neljäkymmentäyhdeksän estohoittoa vasta-aineen ohittavilla aineilla aiemmin saanutta potilasta otettiin mukaan hoitoaaraan C, jossa he saivat Hemlibra-estohoittoa. Seitsemän potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa vasta-aineen ohittavilla aineilla jaksoittaisesti (tarpeen mukaan) ja jotka olivat ennen tutkimukseen mukaan tuloa osallistuneet ei-interventiotutkimukseen, mutta eivät voineet osallistua HAVEN 1 -tutkimukseen ennen hoitoaarojen A ja B sulkemista, otettiin mukaan hoitoaaraan D, jossa he saivat Hemlibra-estohoittoa.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida viikoittain annetun Hemlibra-estohoidon tehoa verrattuna siihen, ettei estohoittoa annettu (hoitoaara A vs. hoitoaara B), potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet jaksoittaista (tarpeen mukaista) hoitoa vasta-aineen ohittavilla aineilla. Tätä arvioitiin hyytymistekijähoitoa vaativien verenvuotojen lukumäärällä ajan mittaan (vähintään 24 viikkoa tai hoidon keskeyttämispäivänä) (ks. taulukko 6). Tutkimuksen toissijaisia tavoitteita olivat hoitoaarojen A ja B satunnaistettu vertailu viikoittain annetun Hemlibra-estohoidon kaikkia verenvuotoja, spontaaneja verenvuotoja, nivelten verenvuotoja ja kohdenivelten verenvuotoja vähentävästä tehosta (ks. taulukko 6) sekä potilaiden terveyteen liittyvän elämänlaadun ja terveydentilan arviointi (ks. taulukot 10 ja 11). Kaikkien tutkimuspotilaiden keskimääräinen altistus aika (keskihajonta) oli 21,38 viikkoa (12,01). Keskimääräiset altistusajat (keskihajonta) olivat hoitoaaraassa A 28,86 viikkoa (8,37), hoitoaaraassa B 8,79 viikkoa (3,62), hoitoaaraassa C 21,56 viikkoa (11,85) ja hoitoaaraassa D 7,08 viikkoa (3,89). Yksi hoitoaaran A potilaista lopetti tutkimuksen ennen Hemlibra-hoidon aloitusta.

Tutkimuksessa arvioitiin myös viikoittain annetun Hemlibra-estohoidon tehoa verrattuna vasta-aineen ohittavien aineiden aiempaan jaksoittaiseen (tarpeen mukaiseen) käyttöön tai niiden käyttöön estohoitona (erilliset vertailut) potilailla, jotka olivat ennen tutkimukseen mukaan tuloa osallistuneet ei-interventiotutkimukseen (hoitoaarat A ja C) (ks. taulukko 7).

A-hemofiliaa sairastavat potilaat (iältään ≥ 12 vuotta), joilla oli tai ei ollut FVIII:n vasta-aineita (tutkimus BO39182 – HAVEN 4)

Hemlibraa tutkittiin yhden hoitoaaran vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa oli mukana 41 aikuista ja nuorta miestä (ikä ≥ 12 vuotta ja paino > 40 kg). Tutkittavilla oli A-hemofilia ja vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle tai vaikea-asteinen A-hemofilia, mutta ei hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, ja he olivat aiemmin saaneet joko jaksoittaisesti hoitoa (tarpeen mukaan) tai estohoittoa vasta-aineen ohittavilla aineilla tai hyytymistekijä VIII:lla. Potilaat saivat Hemlibra-estohoittoa 3 mg/kg kerran viikossa neljän viikon ajan ja sen jälkeen 6 mg/kg kerran neljässä viikossa. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida kerran neljässä viikossa annetun Hemlibra-estohoidon tehoa verenvuotojen riittävässä hallinnassa, mikä perustui hoidettuihin verenvuotoihin. Muina tavoitteina oli arvioida Hemlibra-estohoidon kliinistä tehoa kaikkiin verenvuotoihin, hoidettuihin spontaaneihin verenvuotoihin, hoidettuihin nivelten verenvuotoihin ja hoidettuihin kohdenivelten verenvuotoihin (ks. taulukko 8). Myös potilaan mieluiten käyttämää hoitoa arvioitiin kyselyn avulla.

Lievää tai keskivaikeaa A-hemofiliaa sairastavat potilaat (kaikenikäiset), joilla ei ollut FVIII:n vasta-aineita (tutkimus BO41423 – HAVEN 6)

HAVEN 6 -tutkimus oli avoin, yhden hoitoaaran vaiheen III kliininen monikeskustutkimus, jossa oli mukana 71 emisitsumabihoitoa saanutta (kaikenikäistä) potilasta. Potilailla oli lievä ($n = 20$ [28,2 %]) tai keskivaikea ($n = 51$ [71,8 %]) A-hemofilia, mutta ei FVIII:n vasta-aineita, ja tutkija arvioi estohoidon olevan näille potilaille aiheellinen. Valtaosa potilaista oli miehiä (69 potilasta [97,2 %]), ja

kaksi potilasta oli naisia (2,8 %). Tutkimukseen mukaan tullessaan 34 potilasta (47,9 %) sai jaksoittaista FVIII-hoitoa ja 37 potilasta (52,1 %) sai FVIII-estohoitoa. Potilaat saivat Hemlibra-valmistetta ihon alle annoksina 3 mg/kg kerran viikossa neljän ensimmäisen viikon ajan, minkä jälkeen potilaat saivat toiveensa mukaisesti jotakin seuraavista ylläpitohoidoista viikosta 5 alkaen: 1,5 mg/kg kerran viikossa (n = 24 [33,8 %]), 3 mg/kg kahden viikon välein (n = 39 [54,9 %]) tai 6 mg/kg neljän viikon välein (n = 8 [11,3 %]). 24 viikon jälkeen annos voitiin titrata tasolle 3 mg/kg viikoittain, jos potilaalla oli vähintään kaksi vaatimukset täyttävää verenvuotoa (eli spontaania ja kliinisesti merkittävää verenvuotoa vakaassa tilassa). Välianalyysin ajankohtana yhdenkään potilaan ylläpitoannosta ei ollut titrattu suuremmaksi.

Tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida Hemlibra-estohoidon tehoa ajan mittaan ilmaantuneiden hyytymistekijähoitoa vaatineiden verenvuotojen lukumäärän (eli hoidettujen verenvuotojen lukumäärä, ks. taulukko 9) perusteella. Muina tavoitteina oli arvioida Hemlibra-estohoidon tehoa ajan mittaan ilmaantuneiden kaikkien verenvuotojen, spontaanien verenvuotojen, nivelten verenvuotojen ja kohdenivelten verenvuotojen lukumäärän perusteella sekä arvioida potilaan raportoimaa terveyteen liittyvää elämänlaatua ajan mittaan CATCH (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia) -kyselyllä.

Tehoa koskevat tulokset

HAVEN 3

Hemlibra-estohoidon tehoa koskevia tuloksia verrattiin siihen, ettei estohoitoa käytetty. Vertailu tehtiin hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen, hoidettujen spontaanien verenvuotojen, hoidettujen nivelten verenvuotojen ja hoidettujen kohdenivelten verenvuotojen määrän suhteen. Vertailu esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4. HAVEN 3 -tutkimus: Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä Hemlibra-estohoitoa saaneessa hoitohaarassa verrattuna hoitohaaraan, joka ei saanut estohoitoa, iältään ≥ 12 -vuotiailla potilailla, joilla ei ollut FVIII:n vasta-aineita

Päätetapahtuma	Hoitohaara C: ei estohoitoa (N = 18)	Hoitohaara A: Hemlibra 1,5 mg/kg viikoittain (N = 36)	Hoitohaara B: Hemlibra 3 mg/kg kerran 2 viikossa (N = 35)
Hoidetut verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
Vähenemä (% esiintyvyyssuhde), p-arvo	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)

Päätetapahtuma	Hoitoaara C: ei estohoitoa (N = 18)	Hoitoaara A: Hemlibra 1,5 mg/kg viikoittain (N = 36)	Hoitoaara B: Hemlibra 3 mg/kg kerran 2 viikossa (N = 35)
Kaikki verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
Vähennemä (% esiintyvyyssuhde), p-arvo	NA	95 % (0,05), < 0,0001	94 % (0,06), < 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Hoidetut spontaanit verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
Vähennemä (% esiintyvyyssuhde), p-arvo	NA	94 % (0,06), < 0,0001	98 % (0,02), < 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Hoidetut nivelten verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
Vähennemä (% esiintyvyyssuhde), p-arvo	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Hoidetut kohdenivelten verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
Vähennemä (% esiintyvyyssuhde), p-arvo	NA	95 % (0,05), < 0,0001	95 % (0,05), < 0,0001

Päätetapahtuma	Hoitoaara C: ei estohoitoa (N = 18)	Hoitoaara A: Hemlibra 1,5 mg/kg viikoittain (N = 36)	Hoitoaara B: Hemlibra 3 mg/kg kerran 2 viikossa (N = 35)
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Esiintyvyyssuhde ja luottamusväli on saatu negatiivisesta binomiregressiomallista (NBR) ja p-arvo ositetulla Waldin testillä vertaamalla verenvuotojen lukumäärää mainituissa hoitoaaroissa. Hoitoaara C: mukana vain hoitojakso ilman estohoitoa. Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin hyytymistekijä VIII:lla. Kaikki verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin tai joita ei hoidettu hyytymistekijä VIII:lla. Sisältää vain tiedot ennen annoksen titraamista suuremmaksi niillä potilailla, joiden annos titrattiin suuremmaksi. Emisitsumabilille altistuneiden potilaiden hoito aloitettiin aloitusannoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Kvartiiliväli: 25. persenttiä 75. persenttiin. NA = ei oleellinen (not applicable)			

Kliinisen HAVEN 3 -tutkimuksen potilaskohtaisessa analyysissä Hemlibra-estohoito vähensi (68 %) verenvuotoihin hoitoa saaneiden potilaiden verenvuotojen lukumäärää tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) verrattuna aiempaan estohoitoon hyytymistekijä VIII:lla, mikä perustui ennen tutkimukseen mukaan tuloa tehdystä ei-interventiotutkimuksesta kerättyihin tietoihin (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. HAVEN 3 -tutkimus: Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän (hoidettuja verenvuotoja) potilaskohtainen vertailu Hemlibra-estohoidon ja aiemman hyytymistekijä VIII:lla toteutetun estohoidon välillä

Päätetapahtuma	Hoitoaara D ei-interventiotutkimus: Aiempi estohoito hyytymistekijä VIII:lla (N = 48)	Hoitoaara D: Hemlibra 1,5 mg/kg viikoittain (N = 48)
Tehoa koskevan jakson mediaani (viikkoa)	30,1	33,7
Hoidetut verenvuodot		
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
Vähennemä (% esiintyvyyssuhde), p-arvo	68 % (0,32), < 0,0001	
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
Esiintyvyyssuhde ja luottamusväli on saatu negatiivisesta binomiregressiomallista (NBR) ja p-arvo ositetulla Waldin testillä vertaamalla verenvuotojen vuotuistettua lukumäärää mainituissa hoitoaaroissa. Potilaskohtaiset vertailutiedot on saatu ei-interventiotutkimuksesta. Mukaan on otettu vain niiden potilaiden tiedot, jotka osallistuivat ei-interventiotutkimukseen ja HAVEN 3 -tutkimukseen. Sisältää vain tiedot ennen annoksen titraamista suuremmaksi niillä potilailla, joiden annos titrattiin suuremmaksi. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin hyytymistekijä VIII:lla. Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Kvartiiliväli: 25. persenttiilistä 75. persenttiin. Hoitoon sitoutumisen havaittiin olleen emisitsumabiestohoidossa parempi kuin aiemman FVIII-estohoidon yhteydessä, mutta verenvuotojen vuotuistetussa lukumäärässä ei todettu eroa niiden potilaiden välillä, jotka saivat ≥ 80 % tai < 80 % FVIII-estohoitoannoksista valmisteyhteenvedossa mainittujen tavanomaisten vaatimusten mukaisesti (tietojen tulkinnessa on oltava varovainen, koska otoskoot olivat pienet). FVIII:n puoliintumisaika on lyhyt, joten sen käytön lopettamisen jälkeen ei oletettavasti esiinny jäännösvaikutusta. Vain viisi ensimmäistä emisitsumabiannosta piti antaa valvotusti, jotta varmistettiin turvallisuus sekä injektiotekniikan osaaminen. Seuraavat emisitsumabiannokset oli sallittua pistää kotona itsehoitona samoin kuin FVIII-estohoidossa. Kaikki potilaat olivat hemofilian asiantuntijoiden hoidossa. Siten varmistettiin, että potilaskohtaiseen vertailuun mukaan otetut potilaat saivat riittävän FVIII-estohoidon, jotta kaikissa tutkimuskeskuksissa kaikki potilaat saivat vastaavan tavanomaisen estohoidon.		

HAVEN 1

Hemlibra-estohoidon tehoa koskevia tuloksia verrattiin siihen, ettei estohoitoa käytetty. Vertailu tehtiin hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen, hoidettujen spontaanien verenvuotojen, hoidettujen nivelten verenvuotojen ja hoidettujen kohdenivelten verenvuotojen määrän suhteen. Vertailu esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. HAVEN 1: Verenvuotojen vuotuistettu määrä Hemlibra-estohoitohaarassa verrattuna siihen, ettei estohoitoa käytetty; vertailu tehtiin ≥ 12 -vuotiailla potilailla, joilla oli vasta-aineita FVIII:lle

Päätetapahtuma	Hoitohaara B: ei estohoitoa	Hoitohaara A: 1,5 mg/kg Hemlibraa viikoittain
	N = 18	N = 35
Hoidetut verenvuodot		
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
Vähennemä (% , esiintyvyyssuhde), p-arvo	87 % (0,13), < 0,0001	
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Kaikki verenvuodot		
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
Vähennemä (% , esiintyvyyssuhde), p-arvo	80 % (0,20), < 0,0001	
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Hoidetut spontaanit verenvuodot		
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
Vähennemä (% , esiintyvyyssuhde), p-arvo	92 % (0,08), < 0,0001	
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Hoidetut nivelten verenvuodot		
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
Vähennemä (% , esiintyvyyssuhde), p-arvo	89 % (0,11), 0,0050	
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Hoidetut kohdenivelten verenvuodot		
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
Vähennemä (% , esiintyvyyssuhde), p-arvo	95 % (0,05), 0,0002	
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Esiintyvyyssuhde ja luottamusväli on saatu negatiivisesta binomiregressiomallista (NBR) ja p-arvo ositetulla Waldin testillä vertaamalla verenvuotojen lukumäärää mainituissa hoitohaaroissa. Hoitohaara B: mukana vain hoitojakso ilman estohoitoa. Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin vasta-aineen ohittavilla aineilla. Kaikki verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin tai joita ei hoidettu vasta-aineen ohittavilla aineilla. Sisältää vain tiedot ennen annoksen titraamista suuremmaksi niillä potilailla, joiden annos titrattiin suuremmaksi. Emisitsumabille altistuneiden potilaiden hoito aloitettiin aloitusannoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Kvartiiliväli: 25. persenttiilistä 75. persenttiin.		

HAVEN 1 -tutkimuksen potilaskohtaisessa analyysissä Hemlibra-estohoito vähensi hoidettuja verenvuotoja tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,0003$) ja kliinisesti merkittävästi (79 %) verrattuna aiemmasta estohoidosta vasta-aineen ohittavalla aineella ei-interventiotutkimuksessa kerättyihin tietoihin ennen tähän tutkimukseen mukaan tuloa (ks. taulukko 7).

Taulukko 7. HAVEN 1: Potilaskohtainen vertailu verenvuotojen vuotuistetusta määrästä (hoidettuja verenvuotoja) Hemlibra-estohoidon ja aiemman vasta-aineen ohittavalla aineella toteutetun estohoidon välillä (ei-interventiotutkimuksessa [NIS, non-intervention study] mukana olleet potilaat)

Päätetapahtuma	Hoitoaara C _{NIS} : aiempi estohoito vasta-aineen ohittavalla aineella	Hoitoaara C: Hemlibra 1,5 mg/kg viikoittain
	N = 24	N = 24
Hoidetut verenvuodot		
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
Vähennemä (% (%, esiintyvyyssuhde), p-arvo	79 % (0,21), 0,0003	
Esiintyvyyssuhde ja luottamusväli on saatu negatiivisesta binomiregressiomallista (NBR) ja p-arvo ositetulla Waldin testillä vertaamalla verenvuotojen vuotuistettua lukumäärää mainituissa hoitoaaroissa. Potilaskohtaiset vertailutiedot on saatu ei-interventiotutkimuksesta. Mukana vain potilaat, jotka osallistuivat ei-interventiotutkimukseen ja tutkimukseen HAVEN 1. Sisältää vain tiedot ennen annoksen titraamista suuremmaksi niillä potilailla, joiden annos titrattiin suuremmaksi. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin vasta-aineen ohittavilla aineilla. Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Kvartiiliväli: 25. persentiilistä 75. persentiiliin. Hoitoon sitoutumisen havaittiin olleen emisitsumabiestohoidossa parempi kuin aiemman vasta-aineen ohittavalla aineella annetun estohoidon yhteydessä, mutta verenvuotojen vuotuistetussa lukumäärässä ei todettu eroa niiden potilaiden välillä, jotka saivat ≥ 80 % tai < 80 % vasta-aineen ohittavalla aineella annetun estohoidon annoksista valmisteyhteenvedossa mainittujen tavanomaisten vaatimusten mukaisesti (tietojen tulkinnassa on oltava varovainen, koska otoskoot olivat pienet). Vasta-aineen ohittavien aineiden puoliintumisaika on lyhyt, joten sen käytön lopettamisen jälkeen ei oletettavasti esiinny jäännösvaikutusta. Vain viisi ensimmäistä emisitsumabiannosta piti antaa valvotusti, jotta varmistettiin turvallisuus sekä injektiotekniikan osaaminen. Seuraavat emisitsumabiannokset oli sallittua pistää kotona itsehoitona samoin kuin vasta-aineen ohittavalla aineella annetussa estohoidossa.		

HAVEN 4

Primaarianalyysi kerran neljässä viikossa annetun Hemlibra-estohoidon tehoa koskevista tuloksista hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen, hoidettujen spontaanien verenvuotojen, hoidettujen nivelten verenvuotojen ja hoidettujen kohdenivelten verenvuotojen osalta esitetään taulukossa 8. Tehoa arvioitiin neljälläkymmenelläyhdeellä ≥ 12 -vuotiaalla potilaalla, ja havainnointiajan mediaani oli 25,6 viikkoa (vaihteluväli 24,1–29,4).

Taulukko 8. HAVEN 4: Verenvuotojen vuotuistettu määrä Hemlibra-estohoitoa saaneilla ≥ 12 -vuotiailla potilailla, joilla oli tai ei ollut vasta-aineita FVIII:lle

	Hemlibra 6 mg/kg kerran neljässä viikossa		
Päätetapahtumat	^a Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	^b Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)
N	41	41	41
Hoidetut verenvuodot	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Kaikki verenvuodot	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Hoidetut spontaanit verenvuodot	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Hoidetut nivelten verenvuodot	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Hoidetut kohdenivelten verenvuodot	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Laskettu negatiivisella binomiregressiomallilla (NBR) ^b Laskettu verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin hyytymistekijä VIII:lla tai rekombinantilla hyytymistekijä VIIa:lla Kaikki verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin tai joita ei hoidettu hyytymistekijä VIII:lla tai rekombinantilla hyytymistekijä VIIa:lla Emisitsumabia saaneiden potilaiden hoito aloitettiin annoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Kvartiiliväli: 25. persentiilistä 75. persentiiliin			

HAVEN 6 (välianalyysi)

Tehoa arvioitiin 51:llä keskivaikeaa A-hemofiliaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat iältään 2–56-vuotiaita. Havainnointiajan mediaani oli 30,4 viikkoa (vaihteluväli: 17,4–61,7). Välianalyysi Hemlibra-estohoidon tehoa keskivaikeaa A-hemofiliaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.1) koskevista tuloksista hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen, hoidettujen spontaanien verenvuotojen, hoidettujen nivelten verenvuotojen ja hoidettujen kohdenivelten verenvuotojen määrien suhteen esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9. HAVEN 6: Verenvuotojen vuotuistettu määrä Hemlibra-estohoitoa saaneilla keskivaikeaa A-hemofiliaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut vasta-aineita FVIII:lle

	Hemlibra 1,5 mg/kg kerran viikossa, 3 mg/kg kahden viikon välein tai 6 mg/kg neljän viikon välein		
Päätetapahtumat	^aVerenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	^bVerenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)
N	51	51	51
Hoidetut verenvuodot	0,9 (0,43; 1,89)	0,0 (0,00; 0,00)	78,4 (64,7; 88,7)
Kaikki verenvuodot	2,6 (1,81; 3,81)	1,7 (0,00; 3,90)	43,1 (29,3; 57,8)
Hoidetut spontaanit verenvuodot	0,1 (0,03; 0,30)	0,0 (0,00; 0,00)	94,1 (83,8; 98,8)
Hoidetut nivelten verenvuodot	0,3 (0,10; 0,84)	0,0 (0,00; 0,00)	90,2 (78,6; 96,7)
Hoidetut kohdenivelten verenvuodot	0,1 (0,02; 0,26)	0,0 (0,00; 0,00)	96,1 (86,5; 99,5)
^a Laskettu negatiivisella binomiregressiomallilla (NBR) ^b Laskettu verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin FVIII:lla. Kaikki verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin tai joita ei hoidettu FVIII:lla. Emissumabille altistuneet potilaat saivat aloitusannoksen 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Kvartiiliväli; 25. persentilistä 75. persentiliin ^c 1,5 mg/kg kerran viikossa (n = 16); 3 mg/kg kahden viikon välein (n = 30); 6 mg/kg neljän viikon välein (n = 5)			

Terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset

Terveyteen liittyvää elämänlaatua ja terveydentilaa arvioitiin kliinisissä HAVEN-tutkimuksissa kliinisen hoitotuloksen arviointiin käytettävillä mittareilla. HAVEN 1 ja 2 -tutkimuksissa käytettiin hemofiliaspesifisen elämänlaatukyselyn aikuisille (≥ 18 -vuotiaille) (Haem-A-QoL) ja nuorille (Haemo-QoL-SF, 8 – < 18-vuotiaat) tarkoitettuja versioita, joista tutkimussuunnitelmassa määriteltiin kiinnostaviksi päätetapahtumiksi fyysistä terveyttä kuvaava pisteytys (eli kivulias turvotus, nivelkipu, kipu liikuttaessa, kävelyvaikeudet pitkällä kävelymatkoilla ja pidemmän valmistautumisajan tarve) ja kokonaispisteytys (kaikkien osa-alueiden yhteispisteet). HAVEN 2 -tutkimuksessa käytettiin lisäksi Adapted InhibQoL -elämänlaatukyselyä sekä Aspects of Caregiver Burden -kyselyä, jotta saatiin potilaita hoitavien henkilöiden raportoimat < 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat tiedot. HAVEN 6 -tutkimuksessa arvioitiin aikuisten ja pediatrien potilaiden sekä pediatria potilaita hoitavien henkilöiden terveyteen liittyvää elämänlaatua CATCH (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia) -kyselyn avulla. Siinä tarkastellut osa-alueet olivat näkemys riskeistä ja hemofilian vaikutus päivittäisiin toimintoihin, sosiaalisiin toimintoihin, vapaa-ajan toimintoihin ja työhön/kouluun sekä sairauden jatkuva ajatteleva ja hoidon kuormittavuus. Terveyteen liittyvän elämänlaadun muutosta mitattiin EQ-5D-5L-mittarin (EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire) IUS-asteikon (Index Utility Score) ja VAS-asteikon (Visual Analog Scale) perusteella.

HAVEN 1 -tutkimuksen terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset (Haem-A-QoL)

Tämän tutkimuksen lähtötilanteen kokonaispisteet (keskiarvo = 41,14 Hemlibra-estohoittoa saaneilla ja 44,58 potilailla, jotka eivät saaneet estohoittoa) ja fyysistä terveyttä kuvaavan asteikon pisteet (keskiarvo = 52,41 Hemlibra-estohoittoa saaneilla ja 57,19 potilailla, jotka eivät saaneet estohoittoa) olivat samankaltaiset Hemlibra-estohoittoa saaneilla ja potilailla, jotka eivät saaneet estohoittoa. Taulukossa 10 esitetään yhteenveto Hemlibra-estohoittoa saaneen hoitohaaran (hoitoaara A) ja hoitohaaran, jonka potilaat eivät saaneet estohoittoa (hoitoaara B), Haem-A-QoL-kokonaispisteiden vertailusta ja fyysistä terveyttä kuvaavan asteikon lähtötilanteen mukaan korjatuista pisteistä 24 viikon jälkeen. Viikoittaisessa Hemlibra-estohoidossa osoitettiin ennalta määritettyjen Haem-A-QoL:n päätetapahtumien (fyysistä terveyttä kuvaavan asteikon pisteet) parantuneen viikolla 25 tehdyssä arviossa tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi.

Taulukko 10. HAVEN 1: Fyysistä terveydentilaa koskevien Haem-A-QoL-pisteiden ja kokonaispisteiden muutos $\geq$ 18-vuotiailla potilailla, joilla oli FVIII:n vasta-aineita, vertailtaessa Hemlibra-estohoittoa siihen, ettei estohoittoa käytetty

Haem-A-QoL viikolla 25	Hoitoaara B: ei estohoittoa (N = 14)	Hoitoaara A: 1,5 mg/kg Hemlibraa viikoittain (N = 25)
Fyysisen terveydentilan pisteet (vaihteluväli 0–100)		
Korjattu keskiarvo	54,17	32,61
Ero korjattuina keskiarvoina (95 %:n luottamusväli)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-arvo	0,0029	
Kokonaispisteet (vaihteluväli 0–100)		
Korjattu keskiarvo	43,21	29,2
Ero korjattuina keskiarvoina (95 %:n luottamusväli)	14,01 (5,56; 22,45)	
Hoitoaara B: mukana vain hoitojakso ilman estohoittoa. Sisältää vain tiedot ennen annoksen titraamista suuremmaksi niillä potilailla, joiden annos titrattiin suuremmaksi. Emisitsumabille altistuneiden potilaiden hoito aloitettiin aloitusannoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Haem-A-QoL pisteet 0–100; pienemmät pisteet kuvastavat parempaa terveyteen liittyvää elämänlaatua. Kliinisesti merkittävä ero: kokonaispisteet 7 pistettä; fyysinen terveys 10 pistettä. Analyysit perustuvat niiden henkilöiden tietoihin, joilta saatiin vastaukset sekä lähtötilanteen että viikon 25 arviointeihin.		

HAVEN 1 -tutkimuksen terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset (EQ-5D-5L)

Taulukossa 11 esitetään yhteenveto Hemlibra-estohoittoa saaneen hoitohaaran (hoitoaara A) ja hoitohaaran, jonka potilaat eivät saaneet estohoittoa (hoitoaara B), lähtötilanteen mukaan korjatun EQ-5D-5L-utiliteetti-indeksiluvun ja VAS-asteikon (Visual Analogue Scale) pistemäärän välisestä vertailusta 24 viikon hoidon jälkeen.

Taulukko 11. HAVEN 1: ≥ 12 -vuotiaiden potilaiden EQ-5D-5L-indeksiluku viikolla 25

EQ-5D-5L-indeksiluku 24 viikon jälkeen	Hoitoaara B: ei estohoitoa (N = 16)	Hoitoaara A: 1,5 mg/kg Hemlibraa viikoittain (N = 29)
VAS-asteikko		
Korjattu keskiarvo	74,36	84,08
Ero korjattuina keskiarvoina (95 %:n luottamusväli)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Utiliteetin indeksiluku		
Korjattu keskiarvo	0,65	0,81
Ero korjattuina keskiarvoina (95 %:n luottamusväli)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Hoitoaara B: mukana vain hoitojakso ilman estohoitoa. Sisältää vain tiedot ennen annoksen titraamista suuremmaksi niillä potilailla, joiden annos titrattiin suuremmaksi. Emisitsumabille altistuneiden potilaiden hoito aloitettiin aloitusannoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Suurempi indeksiluku osoittaa parempaa elämänlaatua. Kliinisesti merkittävä ero: VAS-asteikko 7 pistettä; utiliteetin indeksiluku 0,07 pistettä. Analyysit perustuvat niiden henkilöiden tietoihin, joilta saatiin vastaukset sekä lähtötilanteen että viikon 25 arviointeihin.		

HAVEN 6 -tutkimuksen terveyteen liittyvät hoitotulokset

HAVEN 6 -tutkimuksessa arvioitiin viikolla 25 kaikenikäisten keskivaikeaa A-hemofiliaa sairastavien potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua CATCH-kyselyn perusteella. CATCH-kysely (versio 1.0) on validoitu työkalu, jolla arvioidaan hemofilian ja sen hoidon vaikutusta. Kyselystä on olemassa eri versiot aikuisille potilaille, pediatrialle potilaille ja pediatria potilaita hoitaville henkilöille. Hemlibra-estohoidon vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun pysyi yleisesti vakaana, ja kaikissa vastaajaryhmissä havaittiin yhdenmukaisesti paranemista CATCH-kyselyn hoidon kuormittavuutta koskevassa osiossa.

Pediatriset potilaat

Pediatriset A-hemofiliaa sairastavat potilaat (< 12-vuotiaat tai 12–17-vuotiaat, joiden paino oli < 40 kg), joilla oli FVIII:n vasta-aineita (tutkimus BH29992 – HAVEN 2)

Viikoittain annettavaa Hemlibra-estohoitoa tutkittiin yhden hoitohaaran avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa pediatriassa A-hemofiliaa sairastavilla potilailla (< 12 vuoden ikäisiä tai 12–17 vuoden ikäisiä, joiden paino on < 40 kg), joilla oli FVIII:n vasta-aineita. Potilaat saivat Hemlibra-estohoitoa annoksina 3 mg/kg kerran viikossa ensimmäisten 4 viikon ajan ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran viikossa.

Tutkimuksessa arvioitiin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa sekä viikoittain annettun Hemlibra-estohoidon tehoa verrattuna aiempaan jaksoittaisesti käytettyyn ja estohoitona annettuun hoitoon vasta-aineen ohittavilla aineilla. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat olivat ennen tutkimukseen mukaan tuloa osallistuneet ei-interventiotutkimukseen (potilaskohtainen vertailu).

Tehoa koskevat tulokset

HAVEN 2 (välianalyysi)

Tehoa arvioitiin välianalyysin ajankohtana 59 potilaalla, jotka olivat iältään < 12-vuotiaita ja jotka olivat saaneet Hemlibra-estohoitoa viikoittain vähintään 12 viikon ajan. Potilasjoukossa oli mukana neljä iältään < 2-vuotiaasta potilasta, 17 iältään 2 – < 6-vuotiaasta potilasta ja 38 iältään 6 – < 12-vuotiaasta potilasta. Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä ja niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei ollut verenvuotoja, laskettiin (ks. taulukko 12). Näiden potilaiden havainnointiajan mediaani oli 29,6 viikkoa (vaihteluväli: 18,4–63,0 viikkoa).

Taulukko 12. HAVEN 2: Tehoa koskevat tiedot (välianalyysi)

Päätetapahtuma	^a Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli) ^b N = 59	^c Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli) ^b N = 59	Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli) ^b N = 59
Hoidetut verenvuodot	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Kaikki verenvuodot	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Hoidetut spontaanit verenvuodot	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Hoidetut nivelten verenvuodot	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Hoidetut kohdenivelten verenvuodot	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
Kvartiiliväli: 25. persentiilistä 75. persentiiliin ^a Laskettu negatiivisella binomiregressiomallilla (NBR) ^b Tehoa koskevat tiedot perustuvat < 12-vuotiaisiin potilaisiin, jotka olivat HAVEN 2 -tutkimuksessa mukana vähintään 12 viikkoa (N = 59), sillä tutkimuksen pääasiallisena tavoitteena oli tutkia hoidon tehoa iän perusteella. ^c Laskettu verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin vasta-aineen ohittavilla aineilla. Kaikki verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin tai joita ei hoidettu vasta-aineen ohittavilla aineilla. Emisitsumabia saaneiden potilaiden hoito aloitettiin annoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan.			

Potilaskohtaisessa analyysissä viikoittain annettu Hemlibra-hoito vähensi vähintään 12 viikon ajan Hemlibra-estohoitoa saaneilla 18 pediatrisella potilaalla hoidettujen verenvuotojen määrää kliinisesti merkitsevästi (98 %) verrattuna heillä ennen tutkimukseen mukaan tuloa ei-interventiotutkimuksessa todettujen verenvuotojen määrään (taulukko 13).

Taulukko 13. HAVEN 2: Potilaskohtainen vertailu verenvuotojen vuotuistetusta lukumäärästä (hoidettuja verenvuotoja) Hemlibra-estohoidossa verrattuna aiempaan estohoitoon vasta-aineen ohittavalla aineella

Päätetapahtuma	Aiempi hoito vasta-aineen ohittavalla aineella * (N = 18)	Hemlibra-estohoito (N = 18)
Hoidetut verenvuodot		
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
Vähenemä (%) (esiintyvyyssuhde)	98 % (0,02)	
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
* 18 potilaasta 15 potilasta oli saanut aiemmin estohoitoa ja 3 tutkittavaa oli saanut aiemmin jaksoittaista hoitoa (tarpeen mukaan). Esiintyvyyssuhde ja luottamusväli on saatu negatiivisesta binomiregressiomallista (NBR) ja p-arvo ositetulla Waldin testillä vertaamalla verenvuotojen vuotuistettua lukumäärää mainituissa hoitoharoissa. Potilaskohtaiset vertailutiedot on saatu ei-interventiotutkimuksesta. Mukana vain potilaat, jotka osallistuivat ei-interventiotutkimukseen ja HAVEN 2 -tutkimukseen. Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin vasta-aineen ohittavilla aineilla. Emisitsumabia saaneiden potilaiden hoito aloitettiin annoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Kvartiiliväli: 25. persentiilistä 75. persentiiliin. Hoitoon sitoutumisen havaittiin olleen emisitsumabi-estohoidossa parempi kuin aiemman vasta-aineen ohittavalla aineella annetun estohoidon yhteydessä, mutta verenvuotojen vuotuistetussa lukumäärässä ei todettu eroa niiden potilaiden välillä, jotka saivat ≥ 80 % tai < 80 % vasta-aineen ohittavalla aineella annetun estohoidon annoksista valmisteyhteenvedossa mainittujen tavanomaisten vaatimusten mukaisesti (tietojen tulkinnassa on oltava varovainen, koska otoskoot olivat pienet). Vasta-aineen ohittavien aineiden puoliintumisaika on lyhyt, joten sen käytön lopettamisen jälkeen ei oletettavasti esiinny jäännösvaikutusta. Vain viisi ensimmäistä emisitsumabiannosta piti antaa valvotusti, jotta varmistettiin turvallisuus sekä injektiotekniikan osaaminen. Seuraavat emisitsumabiannokset oli sallittua pistää kotona itsehoitona samoin kuin vasta-aineen ohittavalla aineella annetussa estohoidossa.		

Pediatristen potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset

HAVEN 2 -tutkimuksen terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset (Haemo-QoL-SF H)

HAVEN 2 -tutkimuksen viikolla 25 arvioitiin iältään ≥ 8 – < 12 -vuotiaiden potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua lapsille tarkoitetulla Haemo-QoL-SF-kyselyllä (ks. taulukko 14). Haemo-QoL-SF on validi ja luotettava terveyteen liittyvän elämänlaadun mittari.

Iältään < 12 -vuotiaiden potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin viikolla 25 myös huoltajan täyttämällä kyselyllä Adapted InhibQoL, jossa selvitettiin huoltajan kuormitusta (Aspects of Caregiver Burden) (ks. taulukko 14). Adapted InhibQoL on validi ja luotettava terveyteen liittyvän elämänlaadun mittari.

Taulukko 14. HAVEN 2: Potilaiden ja hoitajien raportoima potilaan (< 12-vuotiaiden) fyysistä terveydentilaa kuvaavan pisteytyksen muutos lähtötilanteesta viikkoon 25 potilaiden Hemlibra-estohoidon jälkeen

	Haemo-QoL-SF-kysely
Fyysistä terveydentilaa kuvaava pisteytys (vaihteluväli 0–100)^a	
Lähtötilanteen pisteiden keskiarvo (95 %:n luottamusväli) (n = 18)	29,5 (16,4–42,7)
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli) (n = 15)	-21,7 (-37,1 – -6,3)
	Huoltajille tarkoitettu mukautettu kysely (Adapted InhibQoL) sekä hoitajan kuormitusta selvittävä kysely (aspects of caregiver burden)
Fyysistä terveydentilaa kuvaava pisteytys (vaihteluväli 0–100)^a	
Lähtötilanteen pisteiden keskiarvo (95 %:n luottamusväli) (n = 54)	37,2 (31,5–42,8)
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli) (n = 43)	-32,4 (-38,6 – -26,2)
^a Pienempi pistemäärä (luvun negatiivinen muutos) kuvastaa parempaa toimintakykyä. Analyysit perustuvat niiden henkilöiden tietoihin, joilta saatiin vastaukset sekä lähtötilanteen että viikon 25 arviointeihin.	

Vasta-aineen ohittavan aineen tai hyytymistekijä VIII:n käytöstä leikkausten ja toimenpiteiden aikana on vähän kokemusta. Vasta-aineen ohittavan aineen tai hyytymistekijä VIII:n käytöstä leikkausten ja toimenpiteiden aikana päätti tutkija.

Jos verenvuotoja ilmenee hoidosta huolimatta, emisitsumabihoidon saavalle potilaalle pitää antaa saatavissa olevia hoitoja. Vasta-aineen ohittavia aineita koskevat tiedot, ks. kohta 4.4.

Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin emisitsumabihoidon saaville potilaille voi kehittyä immuunivaste. Yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 739 potilaalta tutkittiin vasta-aineet emisitsumabilille. Vasta-aineita emisitsumabilille todettiin 36:lla potilaalla (4,9 %), ja heistä 19:llä potilaalla (2,6 %) emisitsumabivasta-aineet olivat neutraloivia *in vitro*. Näistä 19 potilaasta, neutraloivilla emisitsumabivasta-aineilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta Hemlibran farmakokinetiikkaan tai tehoon 15:llä potilaalla, kun taas neljällä potilaalla (0,5 %) havaittiin plasman emisitsumabipitoisuuden pienenemistä. Yhdellä potilaalla (0,1 %), jolla kehittyi neutraloivia emisitsumabivasta-aineita ja plasman emisitsumabipitoisuus pieneni, teho heikkeni viiden viikon hoidon jälkeen ja Hemlibra-hoito keskeytettiin. Yleisesti ottaen Hemlibran turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen potilailla, joilla oli emisitsumabivasta-aineita (mukaan lukien neutraloivat vasta-aineet) ja niillä, joilla näitä ei ollut (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Iäkkäät potilaat

HAVEN 1-, HAVEN 3-, HAVEN 4- ja HAVEN 6 -tutkimukset tukevat Hemlibran käyttöä 65-vuotiaille ja vanhemmille A-hemofiliapotilaille, eikä suppeiden tietojen perusteella ole siihen viittaavaa näyttöä, että hoidon teho tai turvallisuus olisi erilainen 65-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Emisitsumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveiden tutkittavien tilamallittomalla analyysillä ja tekemällä populaatiofarmakokineettinen analyysi tietokannasta, joka koostui 389:n A-hemofiliaa sairastavan potilaan tiedoista.

Imeytyminen

A-hemofiliapotilaille ihon alle annetun valmistein imeytymisen puoliintumisaika oli 1,6 vuorokautta.

Kun A-hemofiliapotilaiden ihon alle oli ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana annettu useita annoksia 3 mg/kg kerran viikossa, plasman pienimpien emisitsumabipitoisuuksien keskiarvo ($\pm$ keskihajonta) viikolla 5 oli $52,6 \pm 13,6$ $\mu\text{g/ml}$.

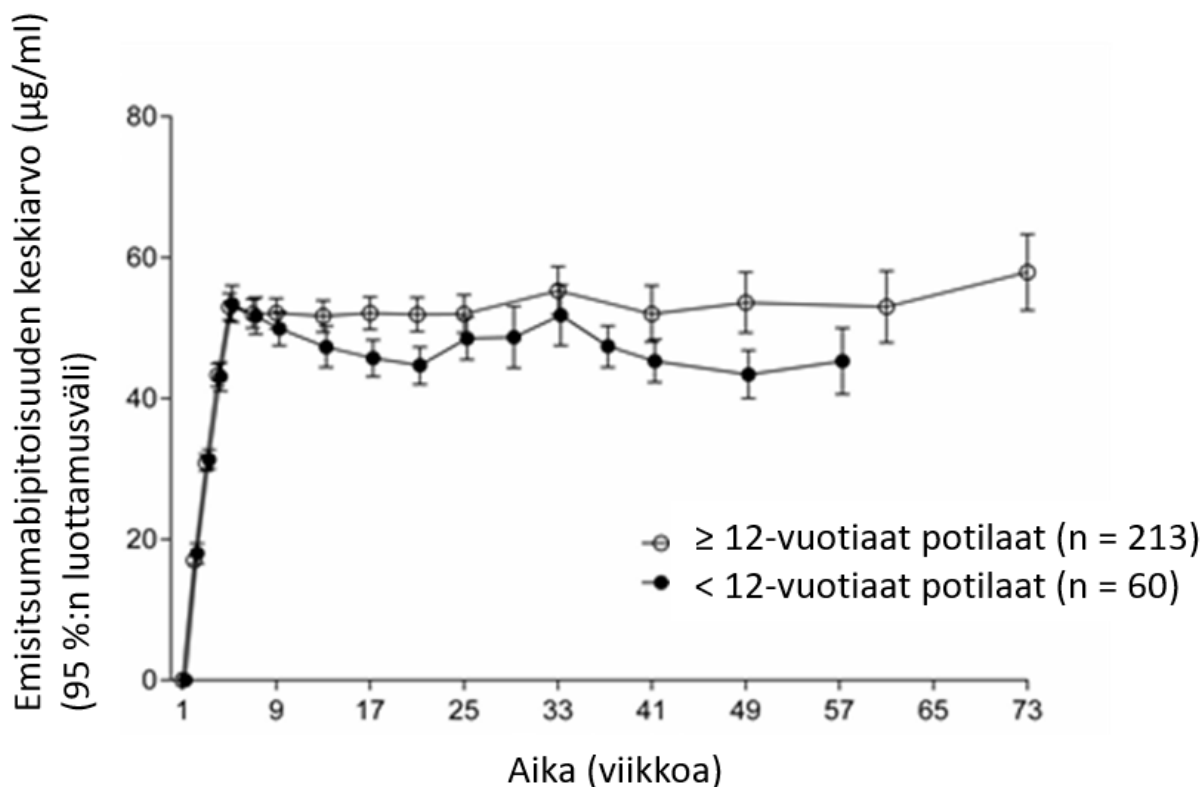
Vakaan tilan C_{trough} - ja C_{max} -arvojen ennakoitu keskiarvo ($\pm$ keskihajonta) sekä C_{max} - ja C_{trough} -arvojen suhteen keskiarvo ($\pm$ keskihajonta) suositeltujen ylläpitoannosten ollessa 1,5 mg/kg kerran viikossa, 3 mg/kg kerran kahdessa viikossa tai 6 mg/kg kerran neljässä viikossa esitetään taulukossa 15.

Taulukko 15. Emisitsumabipitoisuuksien keskiarvo ($\pm$ keskihajonta) vakaassa tilassa

	Ylläpitoannos		
Parametrit	1,5 mg/kg kerran viikossa (QW)	3 mg/kg kerran kahdessa viikossa (Q2W)	6 mg/kg kerran neljässä viikossa (Q4W)
$C_{\text{max, ss}}$ ($\mu\text{g/m}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ ratio	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{\text{avg, ss}}$ = keskimääräinen pitoisuus vakaassa tilassa; $C_{\text{max, ss}}$ = suurin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa; $C_{\text{trough, ss}}$ = jäännöspitoisuus vakaassa tilassa. Farmakokineettiset parametrit saatu populaatiofarmakokineettisestä mallista.			

Aikuisten/nuorten (≥ 12 -vuotiaiden) ja lasten (< 12 -vuotiaiden) farmakokineettisten profiilien havaittiin olevan samankaltaiset annostuksen ollessa kerran viikossa (3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan, minkä jälkeen 1,5 mg/kg/viikko) (ks. kuva 1).

Kuva 1. Plasman emisitsumabipitoisuuden keskiarvon ($\pm$ 95 %:n luottamusväli) vertailu aikaprofiilien suhteen iältään ≥ 12 -vuotiaiden (tutkimukset HAVEN 1 ja HAVEN 3) ja < 12 -vuotiaiden (tutkimus HAVEN 2) potilaiden välillä



Absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli terveille tutkittaville ihon alle annettujen annosten 1 mg/kg antamisen jälkeen 80,4–93,1 % injektiokohdasta riippuen. Farmakokineettisten profiilien havaittiin olevan samankaltaiset, jos valmiste annettiin ihon alle vatsaan, olkavarteen tai reiteen. Emisitsumabin antopaikkaa voidaan vaihdella näiden anatomisten kohtien välillä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun emisitsumabikerta-annoksen 0,25 mg/kg jälkeen vakaan tilan jakautumistilavuus oli 106 ml/kg (eli 70 kg:n painoisella aikuisella 7,4 l).

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitu A-hemofiliapotilaan näennäinen jakautumistilavuus (V/F) useiden ihon alle annettujen emisitsumabiannosten jälkeen oli 10,4 l.

Metabolia

Emisitsumabin metaboliaa ei ole tutkittu. IgG-vasta-aineet kataboloituvat pääasiassa lysosomaalisen proteolyysin kautta ja sen jälkeen eliminoituvat tai palautuvat takaisin elimistön käyttöön.

Eliminaatio

Terveille tutkittaville laskimoon annetun annoksen 0,25 mg/kg jälkeen emisitsumabin kokonaispuhdistuma oli 3,26 ml/kg/vrk (eli 70 kg:n painoisella aikuisella 0,228 l/vrk) ja terminaalisen puoliintumisaajan keskiarvo oli 26,7 vuorokautta.

Terveille tutkittaville ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisaika oli noin 4–5 viikkoa.

A-hemofiliapotilaille ihon alle annettujen useiden injektioiden jälkeen näennäinen puhdistuma oli 0,272 l/vrk ja eliminaation näennäinen puoliintumisaika oli 26,8 vuorokautta.

Annoslineaarisuus

Emisitsumabin farmakokinetiikka oli A-hemofiliapotilailla ensimmäisen Hemlibra-annoksen jälkeen suhteessa annokseen annosvälillä 0,3–6 mg/kg. Altistus ($C_{avg, ss}$) useiden annosten jälkeen on verrannollinen annoksilla 1,5 mg/kg kerran viikossa, 3 mg/kg joka toinen viikko ja 6 mg/kg joka neljäs viikko.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Iän vaikutusta emisitsumabin farmakokinetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, johon otettiin mukaan 5 imeväisikäistä (ikä ≥ 1 kuukaudesta < 2 vuoteen), 55 lasta (< 12 -vuotiasta) ja 50 nuorta (12 – < 18 -vuotiasta), jotka sairastivat A-hemofiliaa. Ikä ei vaikuttanut pediatriasilla potilailla emisitsumabin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät

Iän vaikutusta emisitsumabin farmakokinetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, johon otettiin mukaan kolmetoista iältään 65-vuotiaasta tai vanhempaa tutkittavaa (yksikään tutkittava ei ollut yli 77-vuotias). Suhteellinen biologinen hyötyosuus pieneni iän lisääntyessä, mutta emisitsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti tärkeitä eroja < 65 -vuotiaiden ja ≥ 65 -vuotiaiden tutkittavien välillä.

Etninen ryhmä

A-hemofiliapotilaiden populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että etninen tausta ei vaikuttanut emisitsumabin farmakokinetiikkaan. Tämä demografinen tekijä ei edellytä annoksen muuttamista.

Sukupuoli

Tiedot naispotilaista ovat liian suppeat johtopäätöksen tekemiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta emisitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa.

Valtaosalla populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleista A-hemofiliapotilaista munuaisten toiminta oli normaali ($N = 332$; kreatiniinipuhdistuma [CL_{cr}] ≥ 90 ml/min) tai heillä oli lievää munuaisten vajaatoimintaa ($N = 27$; CL_{cr} 60–89 ml/min). Lievä munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut emisitsumabin farmakokinetiikkaan. Hemlibran käytöstä potilaille, joilla on keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, on vähän tietoja saatavissa (vain kahden potilaan CL_{cr} oli 30–59 ml/min), ja Hemlibran käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja saatavilla. Keskivaikean ja vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta emisitsumabin farmakokinetiikkaan ei voida päätellä.

Emisitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja se poistuu elimistöstä kataboloitumalla eikä erittymällä munuaisten kautta, joten annosmuutokset eivät munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oletettavasti ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta emisitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa. Valtaosalla populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla A-hemofiliapotilailla oli normaali maksan toiminta (bilirubiini ja ASAT $\leq$ ULN, N = 300) tai lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN tai bilirubiini $1,0\text{--}1,5 \times$ ULN ja ASAT mikä tahansa, N = 51). Vain kuudella potilaalla oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ($1,5 \times$ ULN, bilirubiini $\leq 3 \times$ ULN ja ASAT mikä tahansa). Lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut emisitsumabin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2). Emisitsumabin turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityisesti tutkittu. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Tietoja Hemlibran käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla.

Emisitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja se poistuu elimistöstä kataboloitumalla eikä metaboloitumalla maksassa, joten annosmuutokset eivät maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oletettavasti ole tarpeen.

Muut erityiset potilasryhmät

Mallinnus osoittaa, että antovälin pidentäminen potilaille, joilla on hypoalbuminemia ja ikään nähden pieni kehonpaino, vähentää altistusta emisitsumabille. Simulaatiot osoittavat, että nämä potilaat hyötyisivät silti kliinisesti merkityksellisestä vuotokontrollista. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan yhtään tällaista potilasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mukaan lukien farmakologisen turvallisuuden päätetapahtumia ja lisääntymistoksisuuden päätetapahtumia koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys

Emisitsumabi ei aiheuttanut muutoksia cynomolgus-apinaurosten tai -naaraiden lisääntymiselimiin, kun suurin tutkittu annos oli 30 mg/kg/viikko (vastaa 11 kertaa suurinta ihmiselle tarkoitettua annosta 3 mg/kg/viikko, AUC-arvon perusteella).

Teratogeenisuus

Emisitsumabin mahdollisista haittavaikutuksista alkion ja sikiön kehitykseen ei ole tietoja saatavissa.

Pistoskohdan reaktiot

Eläimillä havaittiin korjautuvaa verenvuotoa, perivaskulaarista mononukleaarisolujen infiltraatiota, ihonalaiskudoksen degeneraatiota/nekroosia sekä ihonalaiskudoksen endoteelin turvotusta ihon alle annetun injektion jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini
L-histidiini
L-asparagiinihappo
Poloksameeri 188
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Hemlibran ja polypropeeni- tai polykarbonaattiruiskujen ja ruostumattomasta teräksestä valmistettujen neulojen välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos

2 vuotta.

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos

2 vuotta.

Kun valmiste on otettu jääkaapista, avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään 7 vuorokautta.

Kun valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä, avaamaton injektiopullo voidaan laittaa takaisin jääkaappiin. Jos valmistetta on säilytetty jääkaapin ulkopuolella ja se laitetaan takaisin jääkaappiin, yhteenlaskettu säilytysaika muussa kuin jääkaappilämpötilassa ei saa ylittää 7:ää vuorokautta. Injektiopulloja ei saa milloinkaan altistaa yli 30 °C:n lämpötilalle. Injektiopullot, joita on säilytetty huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta tai altistettu yli 30 °C:n lämpötilalle, on hävitettävä.

Neulalla puhkaistu injektiopullo ja täytetty ruisku

Kun lääkevalmiste on siirretty injektiopullosta ruiskuun, se on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti. Jos lääkevalmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos

Kirkkaasta tyypin I lasista valmistettu 3 ml:n injektiopullo, jossa fluorihartsikalvolla laminoitu butyylikumitulppa ja alumiinisella puristekorkilla sinetöity harmaa muovinen irti napsautettava levy. Yksi injektiopullo sisältää 12 mg emisitsumabia 0,4 ml:ssa injektionestettä. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kirkkaasta tyypin I lasista valmistettu 3 ml:n injektiopullo, jossa fluorihartsikalvolla laminoitu butyylikumitulppa ja alumiinisella puristekorkilla sinetöity taivaansininen muovinen irti napsautettava

levy. Yksi injektiopullo sisältää 30 mg emisitsumabia 1 ml:ssa injektionestettä. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos

Kirkkaasta tyyppin I lasista valmistettu 3 ml:n injektiopullo, jossa fluorihartsikalvolla laminoitu butyylikumitulppa ja alumiinisella puristekorkilla sinetöity violetti muovinen irti napsautettava levy. Yksi injektiopullo sisältää 60 mg emisitsumabia 0,4 ml:ssa injektionestettä. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kirkkaasta tyyppin I lasista valmistettu 3 ml:n injektiopullo, jossa fluorihartsikalvolla laminoitu butyylikumitulppa ja alumiinisella puristekorkilla sinetöity turkoosi muovinen irti napsautettava levy. Yksi injektiopullo sisältää 105 mg emisitsumabia 0,7 ml:ssa injektionestettä. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kirkkaasta tyyppin I lasista valmistettu 3 ml:n injektiopullo, jossa fluorihartsikalvolla laminoitu butyylikumitulppa ja alumiinisella puristekorkilla sinetöity ruskea muovinen irti napsautettava levy. Yksi injektiopullo sisältää 150 mg emisitsumabia 1 ml:ssa injektionestettä. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kirkkaasta tyyppin I lasista valmistettu 3 ml:n injektiopullo, jossa fluorihartsikalvolla laminoitu butyylikumitulppa ja alumiinisella puristekorkilla sinetöity keltainen muovinen irti napsautettava levy. Yksi injektiopullo sisältää 300 mg emisitsumabia 2 ml:ssa injektionestettä. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Hemlibra-liuos on steriili, säilytysaineeton ja käyttövalmis liuos annettavaksi laimentamattomana ihon alle.

Hemlibra pitää tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti sen varmistamiseksi, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Hemlibra on väritön tai hieman keltainen liuos. Hemlibra-liuos pitää hävittää, jos siinä on näkyvissä hiukkasia tai jos liuos on värjäytynyt.

Ei saa ravistaa.

Hemlibra-liuoksen sisältävät injektiopullot ovat yhtä käyttökertaa varten.

Hemlibra-liuoksen vetämiseen injektiopullosta ja injisointiin ihon alle tarvitaan ruisku, suodattimellinen siirtoneula tai suodattimellinen injektiopullon sovitin sekä injektioneula.

Ks. käyttöön liittyvät suositukset jäljempänä:

Hemlibra-liuoksen enintään 1 ml:n määrän injisointiin pitää käyttää 1 ml:n ruiskua, kun taas vähintään 1 ml:n ja enintään 2 ml:n määrien injisointiin pitää käyttää 2–3 ml:n ruiskua.

Ks. injektiopullojen yhdistämistä ruiskussa koskevat käsittelyohjeet kohdasta ”Käyttöohjeet”. Hemlibraa eri pitoisuuksina sisältävien injektiopullojen (30 mg/ml ja 150 mg/ml) sisältöä ei saa yhdistää samaan ruiskuun määrätyn annoksen antamiseksi.

1 ml:n ruisku

Valintaperusteet: Läpinäkyvä polypropeeni- tai polykarbonaattiruisku, jossa Luer-lock-kärki, mitta-asteikko 0,01 ml:n välein.

2–3 ml:n ruisku

Valintaperusteet: Läpinäkyvä polypropeen- tai polykarbonaattiruisku, jossa Luer-lock-kärki, mitta-asteikko 0,1 ml:n välein.

Suodattimellinen siirtoneula

Suodattimellisen siirtoneulan valintaperusteet: Ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa Luer-lock-liitin, paksuus 18 G, pituus 35 mm (1½"), 5 µm suodatin ja mieluiten puolitylppä kärki.

Suodattimellinen injektiopullon sovitin

Suodattimellisen injektiopullon sovittimen valintaperusteet: Polypropeenista valmistettu sovitin, jossa Luer-lock-liitin ja 5 µm suodatin (sopii injektiopullon kaulaan, jonka ulkoläpimitta on 15 mm).

Injektioneula

Valintaperusteet: Ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa Luer-lock-liitin, paksuus 26 G (hyväksyttävät paksuudet: 25–27 G), pituus mieluiten 9 mm (3/8") tai enintään 13 mm (½"), mieluiten varustettu turvamekanismilla.

Ks. valmisteen antoa koskevia lisätietoja kohdasta 4.2 ja pakkausselosteesta (kohta 7 Käyttöohjeet).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos

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

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos

EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 ml)
EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 ml)
EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml)
EU/1/18/1271/005 (300 mg/2 ml)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin Hemlibra tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintäväline, jakelutavat ja ohjelman muut seikat.

Koulutusohjelman tavoitteena on lisätä tietoa sekä lääkäreiden ja potilaiden neuvontaa emisitsumabin ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin (aPCC) samanaikaiseen käyttöön liittyvistä tärkeistä tunnistetuista riskeistä, joita ovat tromboemboliset tapahtumat ja tromboottinen mikroangiopatia, ja tärkeistä mahdollisista riskeistä, joita ovat tavanomaisten hyytymiskokeiden (epäluotettavia emisitsumabihoitoa saavilla potilailla) virhetulkinnoista aiheutuvat hengenvaaralliset verenvuodot, sekä antaa tietoa näiden hallinnasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kussakin jäsenvaltiossa, jossa Hemlibra on markkinoilla, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat / potilasta hoitavat henkilöt, jotka oletettavasti määräävät, toimittavat tai käyttävät Hemlibraa, sekä laboratoriohenkilökunta saavat tai heille on saatavissa seuraava koulutuspaketti:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan / potilasta hoitavan henkilön koulutusmateriaali
- laboratoriohenkilökunnan koulutusmateriaali
- potilaskortti.

Lääkärin koulutusmateriaalin pitää sisältää seuraavat:

- valmisteyhtenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.

- **Oppaan terveydenhuollon ammattilaisille** pitää sisältää seuraavat keskeiset elementit:

- lyhyt kuvaus emisitsumabista (kemiallinen luokka, vaikutustapa, farmakodynaamiset ominaisuudet ja käyttöaihe)
- oleelliset tiedot seuraavista Hemlibran käyttöön liittyvistä turvallisuutta koskevista huolenaiheista (sovellettavin osin esim. vakavuus, vaikeusaste, esiintymistiheys, ilmaantumiseen kuluva aika, korjautuvuus):
 - emisitsumabin ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin (aPCC) samanaikaiseen käyttöön liittyvät tromboemboliset tapahtumat
 - emisitsumabin ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin (aPCC) samanaikaiseen käyttöön liittyvä tromboottinen mikroangiopatia
 - tavanomaisten hyytymiskokeiden (epäluotettavia emisitsumabia saavilla potilailla) virhetulkinnoista aiheutuvat hengenvaaralliset verenvuodot
- ohjeet vasta-aineen ohittavien aineiden samanaikaiseen käyttöön emisitsumabin kanssa, mukaan lukien seuraavat tiedot:
 - estohoito vasta-aineen ohittavilla aineilla pitää lopettaa emisitsumabihoidon aloittamista edeltävänä päivänä
 - lääkärin pitää kertoa kaikille potilaille ja/tai potilasta hoitaville henkilöille, mikä on käytettävän vasta-aineen ohittavan aineen tarkka annos ja hoitoaikataulu, jos tätä hoitoa tarvitaan emisitsumabiestohoidon aikana
 - emisitsumabi lisää potilaan veren hyytymistä, joten vasta-aineen ohittavan aineen annosta ja hoidon kestoa saattaa olla tarpeen säätää verenvuodon sijainnin ja voimakkuuden sekä potilaan kliinisen tilan perusteella
 - kaikkien veren hyytymistä edistävien aineiden (aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti, rekombinantti hyytymistekijä VIIa, hyytymistekijä VIII, jne.) käytössä pitää harkita verenvuotojen todentamista ennen näiden valmisteiden toistuvaa antoa

- aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käyttöä pitää välttää, paitsi jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole saatavissa, ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin annostussuositukset on huomioitava, jos se on ainoa vaihtoehto
- jos hoitoa aktivoidulla protrombiinikompleksikonsentraatilla harkitaan, hoitavan lääkärin pitää arvioida tarkoin tromboottisen mikroangiopatian ja tromboemboolian riskiä verenvuotoriskiin nähden
- tietoa emisitsumabin häiritsevästä vaikutuksista tiettyihin laboratoriossa tehtäviin hyytymiskokeisiin, sillä ne vaikuttavat tällaisten kokeiden luotettavuuteen emisitsumabihoidon yhteydessä, sekä varoitus siitä, ettei tällaisia kokeita pidä käyttää emisitsumabin aktiivisuuden seurantaan, hyytymistekijällä toteutettavan korvaushoidon tarpeen määrittämiseen eikä hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden mittaamiseen
- tietoa määrittämisestä ja menetelmästä, joihin emisitsumabi ei vaikuta ja joita voidaan käyttää hyytymisparametrien arviointiin hoidon aikana sekä erityiset tiedot hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden kromogeenisista määrittämisistä
- luettelo laboratoriokokeista, joihin emisitsumabi ei vaikuta
- muistutus siitä, että kaikille emisitsumabihoitoa saaville potilaille pitää antaa potilaskortti ja että heitä pitää muistuttaa siitä, että kortti on pidettävä aina mukana ja se on näytettävä kaikille heitä mahdollisesti hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille sekä hyytymiskokeet ottavalle laboratoriohenkilökunnalle
- muistutus emisitsumabin käyttöön liittyvien mahdollisten haittavaikutusten raportoinnista.

Potilaan / potilasta hoitavan henkilön koulutusmateriaalin pitää sisältää seuraavat:

- pakkausseloste
- opas potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle.
- **Oppaan potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle** pitää sisältää seuraavat keskeiset tiedot:
 - mitä emisitsumabi on, miten emisitsumabia on tutkittu ja miten emisitsumabia käytetään
 - varoitus vasta-aineen ohittavien aineiden ja Hemlibran samanaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä ja kehoitus kertoa lääkärille, jos potilas käyttää aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia (aPCC), kun hänelle määrätään Hemlibraa tai hän parhaillaan käyttää sitä
 - kuvaus seuraavien turvallisuutta koskevien huolenaiheiden oireista ja löydöksistä sekä muistutus siitä, että Hemlibran ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin (aPCC) käyttö on tärkeää lopettaa heti sekä ilmoittaa hoitavalle lääkärille, jos oireita ilmaantuu:
 - veren punasolujen hajoaminen (tromboottinen mikroangiopatia)
 - veritulpat (tromboembolia)
 - tieto siitä, että potilaan on saatava potilaskortti ja että potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukanaan ja näytettävä se kaikille häntä mahdollisesti hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille
 - tietoa emisitsumabin laboratoriossa tehtäviä hyytymiskokeita häiritsevästä vaikutuksista, jotka vaikuttavat tällaisten kokeiden luotettavuuteen, sekä tieto siitä, että potilaan on tärkeää näyttää potilaskortti kaikille häntä mahdollisesti hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille sekä hyytymiskokeet ottavalle laboratoriohenkilökunnalle
 - muistutus mahdollisten haittavaikutusten raportoinnista hoitavalle lääkärille.

Laboratoriohenkilökunnan koulutusmateriaalin pitää sisältää seuraavat:

- valmisteyhteenveto
- opas laboratoriohenkilökunnalle.
- **Oppaan laboratoriohenkilökunnalle** pitää sisältää seuraavat keskeiset tiedot:
 - emisitsumabin kemiallinen luokka, vaikutustapa, farmakodynaamiset ominaisuudet ja käyttöaiheet

- tietoa emisitsumabin laboratoriossa tehtäviä hyytymiskokeita häiritsevistä vaikutuksista, jotka vaikuttavat tällaisten kokeiden luotettavuuteen, ja että ne eivät kuvasta tarkasti potilaan hemostaattista tilaa emisitsumabihoidon aikana, sekä varoitus siitä, että tällaisia kokeita ei pidä käyttää emisitsumabin aktiivisuuden seuraamiseen, hyytymistekijäkorvaushoidon tarpeen määrittämiseen eikä hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden mittaamiseen
- tietoa määrittämisistä ja menetelmistä, joihin emisitsumabi ei vaikuta ja joita voidaan käyttää hyytymisparametrien arvioimiseen hoidon aikana, sekä erityisiä tietoja hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden kromogeenisista määrittämisistä
- luettelo laboratoriokokeista, joihin emisitsumabi ei vaikuta
- suositus siitä, että laboratorion johtaja ottaa yhteyttä potilaan hoitavaan lääkäriin keskustellakseen mahdollisista poikkeavuuksista laboratoriokokeiden tuloksissa.

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- ohjeet siitä, että potilaan on pidettävä kortti aina mukanaan, myös hätätilanteissa, ja näytettävä kortti aina käydessään lääkärissä tai sairaalan klinikalla sekä potilasta hoitaville henkilöille, laboratoriohenkilökunnalle ja apteekkihenkilökunnalle, jotta he saavat tiedon emisitsumabihoidosta ja sen riskeistä
- tietoa vakavista, hengenvaarallisista tromboembolisista tapahtumista tai tromboottiseen mikroangiopatiaan liittyvistä tapahtumista, joita on havaittu emisitsumabin ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin (aPCC) samanaikaisessa käytössä, kun potilas on käyttänyt emisitsumabia estohoitoon
- ohjeet vasta-aineen ohittavien aineiden samanaikaiseen käyttöön emisitsumabin kanssa ja annossuositukset potilaille, jotka tarvitsevat perioperatiivisesti hoitoa vasta-aineen ohittavilla lääkkeillä
- varoitus siitä, että emisitsumabi häiritsee tiettyjä laboratoriossa tehtäviä hyytymiskokeita, mikä vaikuttaa tällaisten kokeiden luotettavuuteen, sekä tieto siitä, että emisitsumabi ei vaikuta yhden hyytymistekijän määrittämiseen kromogeenisella tai immunologisella menetelmällä, joten näitä menetelmiä voidaan käyttää hyytymisparametrien arvioimiseen hoidon aikana, sekä lisäksi erityiset tiedot hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden kromogeenisista määrittämisistä
- emisitsumabihoidon potilaalle määränneen lääkärin yhteystiedot.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,4 ml:n injektiopullo sisältää 12 mg emisitsumabia pitoisuutena 30 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiini, L-histidiini, L-asparagiinihappo, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo
0,4 ml = 12 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Älä ravista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/18/1271/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

hemlibra 12 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Älä ravista

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,4 ml = 12 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää 30 mg emisitsumabia pitoisuutena 30 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiini, L-histidiini, L-asparagiinihappo, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo
1 ml = 30 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Älä ravista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/18/1271/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

hemlibra 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Älä ravista

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml = 30 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,4 ml:n injektiopullo sisältää 60 mg emisitsumabia pitoisuutena 150 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiini, L-histidiini, L-asparagiinihappo, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo
0,4 ml = 60 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Älä ravista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/18/1271/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

hemlibra 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Älä ravista

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,4 ml = 60 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 0,7 ml:n injektiopullo sisältää 105 mg emisitsumabia pitoisuutena 150 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiini, L-histidiini, L-asparagiinihappo, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo
0,7 ml = 105 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Älä ravista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/18/1271/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

hemlibra 105 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Älä ravista

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,7 ml = 105 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg emisitsumabia pitoisuutena 150 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiini, L-histidiini, L-asparagiinihappo, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo
1 ml = 150 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Älä ravista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/18/1271/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

hemlibra 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Älä ravista

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml = 150 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg emisitsumabia pitoisuutena 150 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiini, L-histidiini, L-asparagiinihappo, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo
2 ml = 300 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Älä ravista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/18/1271/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

hemlibra 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos
emisitsumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Älä ravista

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml = 300 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos emisitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Lääkäri antaa sinulle tämän pakkausselosteen lisäksi myös potilaskortin ja oppaan (potilaille ja potilasta hoitaville henkilöille). Niissä on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista sinun on oltava tietoinen. Pidä potilaskortti aina mukana ja näytä sitä terveydenhuollon ammattilaisille, apteekkihenkilökunnalle ja laboratoriohenkilökunnalle aina heidän kanssaan asioidessasi.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Hemlibra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hemlibraa
3. Miten Hemlibraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hemlibran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Hemlibra on ja mihin sitä käytetään

Mitä Hemlibra on

Hemlibra sisältää vaikuttavana aineena emisitsumabia, joka kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat eräänlaisia valkuaisaineita (proteiineja), jotka tunnistavat tietyt kohteet elimistössä ja sitoutuvat niihin.

Mihin Hemlibraa käytetään

Hemlibra on lääke, jota käytetään kaikenikäisille potilaille A-hemofilian (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos) hoitoon:

- kun potilaalle on kehittynyt vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle
- kun potilaalle ei ole kehittynyt vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle ja potilaalla on
 - vaikea-asteinen sairaus (hyytymistekijä VIII:n pitoisuus veressä on alle 1 %)
 - keskivaikea sairaus (hyytymistekijä VIII:n pitoisuus veressä on 1–5 %), johon liittyy voimakas verenvuototaipumus.

A-hemofilia on periytyvä sairaus, joka johtuu hyytymistekijä VIII:n puutoksesta. Hyytymistekijä VIII on välttämätön veren hyytymisessä ja verenvuotojen tyrehtymisessä.

Lääke estää tätä tautia sairastavilla potilailla verenvuotoja ja vähentää verenvuotoepisodeja.

Joillekin A-hemofiliaa sairastaville potilaille voi kehittyä vasta-aineita hyyttymistekijä VIII:lle (hyyttymistekijä VIII:n inhibiittoreita), mikä estää korvaushoitona annetun hyyttymistekijä VIII:n toiminnan.

Miten Hemlibra toimii

Hemlibra palauttaa puuttuvan aktivoituneen hyyttymistekijä VIII:n toiminnan, jota tarvitaan veren tehokkaaseen hyyttymiseen. Hemlibran rakenne on kuitenkin erilainen kuin hyyttymistekijä VIII:n, joten hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineet eivät vaikuta Hemlibra-hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hemlibraa

Älä käytä Hemlibraa

- jos olet allerginen emisitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin käytät Hemlibraa.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin aloitat Hemlibran käytön, on hyvin tärkeää keskustella lääkärin kanssa ns. vasta-aineen ohittavien aineiden (lääkkeitä, jotka edistävät veren hyyttymistä, mutta vaikuttavat eri tavoin kuin hyyttymistekijä VIII) **käytöstä, koska hoitoa vasta-aineen ohittavilla aineilla saattaa olla tarpeen muuttaa Hemlibra-hoidon aikana.** Esimerkkejä vasta-aineen ohittavista aineista ovat aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti (aPCC) ja rekombinantti hyyttymistekijä VIIa (rFVIIa). Aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia (aPCC) käyttävillä potilailla, jotka käyttävät myös Hemlibraa, voi esiintyä vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia haittavaikutuksia.

Mahdollisesti vakavat haittavaikutukset aktivoituneen protrombiinikompleksikonsentraatin käytössä Hemlibra-hoidon aikana

- **Veren punasolujen tuhoutuminen (tromboottinen mikroangiopatia)**
 - Tämä on vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen sairaus.
 - Tätä sairautta sairastavan henkilön verisuonten pinta voi vaurioitua, jolloin pieniin verisuoniin voi kehittyä veritulppia. Tästä voi joskus aiheutua munuaisten ja muiden elinten vaurioita.
 - Noudata varovaisuutta, jos sinulla on suuri tämän sairauden riski (olet sairastanut sitä aiemmin tai sukulaisesi on sairastanut sitä) tai jos käytät tämän sairauden kehittymisriskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä, kuten siklosporiinia, kiniiniä tai takrolimuusia.
 - Sinun on tärkeää tietää tromboottisen mikroangiopatian oireet siltä varalta, että se kehittyy sinulle (ks. luettelo oireista kohdasta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Lopeta Hemlibran ja aktivoituneen protrombiinikompleksikonsentraatin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinä itse havaitset tai sinua hoitava henkilö havaitsee sinulla tromboottisen mikroangiopatian oireita.

- **Veritulpat (tromboembolia)**

- Verisuonen sisään voi harvinaisissa tapauksissa muodostua veritulppeja, jotka tukkii verisuonen, mikä voi olla hengenvaarallista.
- Sinun on tärkeää tietää tällaisten verisuonten sisään muodostuvien veritulppeiden oireet siltä varalta, että niitä kehittyy sinulle (ks. luettelo oireista kohdasta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Lopeta Hemlibran ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinä itse havaitset tai sinua hoitava henkilö havaitsee sinulla verisuoniin muodostuneiden veritulppien oireita.

Muuta tärkeää Hemlibraan liittyvää tietoa

- **Vasta-aineiden muodostuminen (immunogeenisuus)**

- Huomaat ehkä, etteivät verenvuodot ole hallinnassa sillä annoksella, joka sinulle on määrätty. Se voi johtua siitä, että tälle lääkkeelle on kehittynyt vasta-aineita.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinä havaitset tai sinua hoitava henkilö havaitsee, että verenvuodot lisääntyvät. Lääkäri voi päättää hoidon muuttamisesta, jos tämä lääke ei enää tehoa.

Alle 1-vuotiaat lapset

Alle vuoden ikäisten lasten verisuonisto ei ole vielä täysin kehittynyt. Jos lapsesi on alle yhden vuoden ikäinen, lääkäri voi määrätä Hemlibraa vain hoidon hyötyjen ja riskien tarkan arvioinnin perusteella.

Muut lääkevalmisteet ja Hemlibra

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Vasta-aineen ohittavien aineiden käyttö Hemlibra-hoidon aikana
 - **Ennen kuin aloitat Hemlibran käytön, keskustele lääkärin kanssa ja noudata tarkoin saamiasi ohjeita siitä, milloin vasta-aineen ohittavaa ainetta käytetään ja minkä suuruisina annoksina ja millaisella hoitoaikataululla sitä pitää käyttää.** Hemlibra lisää veren hyytymistäipumusta. Saatat siksi tarvita pienemmän annoksen vasta-aineen ohittavaa ainetta kuin ennen Hemlibra-hoidon aloittamista.
 - Käytä aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia **vain, jos** muut hoidot eivät ole mahdollisia. Jos aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia on kuitenkin tarpeen käyttää, keskustele lääkärin kanssa, jos koet tarvitsevasi sitä enemmän kuin kokonaisannoksen 50 yksikköä/kg aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia. Lisätietoja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käytöstä Hemlibra-hoidon aikana, ks. kohta 2, Tietoa aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käytössä esiintyneistä mahdollisesti vakavista haittavaikutuksista Hemlibra-hoidon aikana.
 - Fibrinolyysiä estävien lääkkeiden ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n samanaikaisesta käytöstä Hemlibra-hoitoa saaville potilaille on vähän kokemusta. Sinun on kuitenkin hyvä olla tietoinen siitä, että laskimoon annettavien fibrinolyysiä estävien lääkkeiden käyttöön yhdistelmänä aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n kanssa saattaa liittyä veritulppien mahdollisuus.

Laboratoriokokeet

Kerro lääkärille, jos käytät Hemlibraa ennen kuin sinulta otetaan veren hyytymistä mittaavia laboratoriokokeita, koska veressä oleva Hemlibra saattaa häiritä joitakin laboratoriokokeita ja aiheuttaa epätarkkoja tuloksia.

Raskaus ja imetys

- Sinun pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää (raskauden ehkäisyä) Hemlibra-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen Hemlibra-pistoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri arvioi Hemlibra-hoidon hyödyt sinulle lapselle aiheutuvaan riskiin nähden.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Hemlibraa käytetään

Hemlibra on saatavana kertakäyttöisissä injektiopulloissa käyttövalmiina liuoksena, jota ei tarvitse laimentaa. Hemlibra-hoidon aloittaa hemofilian hoitoon perehtynyt lääkäri. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet terveydenhuollon ammattilaiselta, jos olet epävarma.

Pidä hoidosta kirjaa

Aina kun otat Hemlibra-pistoksen, kirjaa lääkkeen nimi ja eränumero muistiin.

Miten paljon Hemlibraa pistetään

Hemlibra-annos riippuu painostasi, joten lääkäri laskee pistettävän annoksen määrän (milligrammoina) ja sitä vastaavan Hemlibra-pistoksen tilavuuden (millilitroina) seuraavasti:

- Hoidon aloitus: Viikot 1–4: Annos on 3 milligrammaa 1 painokiloa kohden pistoksena kerran viikossa.
- Ylläpitohoito: Viikko 5 ja sen jälkeen: Annos on 1,5 milligrammaa 1 painokiloa kohden pistoksena kerran viikossa, 3 milligrammaa 1 painokiloa kohden pistoksena kerran kahdessa viikossa tai 6 milligrammaa 1 painokiloa kohden pistoksena kerran neljässä viikossa.

Päätettäessä siitä, käytetäänkö ylläpitohoitoon annosta 1,5 mg/kg kerran viikossa, 3 mg/kg kerran kahdessa viikossa vai 6 mg/kg kerran neljässä viikossa, pitää keskustella lääkärin ja tarvittaessa sinua hoitavan henkilön kanssa.

Hemlibra-valmisteen eri pitoisuuksia (30 mg/ml ja 150 mg/ml) **ei saa** yhdistää samaan ruiskuun koostettaessa pistoksena annettavaa kokonaistilavuutta.

Yhdellä kerralla annettavan pistoksen Hemlibra-liuostilavuus ei saa olla suurempi kuin 2 ml.

Miten Hemlibra-hoito annetaan

Jos pistät Hemlibra-pistoksen itse tai jos sinua hoitava henkilö pistää sen sinulle, sinun tai sinua hoitavan henkilön on luettava huolellisesti kohdassa 7 ”Käyttöohjeet” annetut ohjeet ja noudatettava niitä.

- Hemlibra annetaan pistoksena ihon alle.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa, miten Hemlibra pistetään.
- Kun olet saanut opastuksen, osaat pistää lääkkeen kotona itse tai sinua hoitavan henkilön avustamana.
- Jotta saat neulan vietyä oikein ihon alle, purista vapaalla kädellä pistoskohdan puhdistettu iho kevyesti poimulle. Ihon puristaminen poimulle on tärkeää sen varmistamiseksi, että pistät pistoksen ihon alle (rasvakudokseen), mutta et sen syvemmälle (lihakseen). Pistoksen pistäminen lihakseen voi tuntua epämiellyttävältä.
- Valmistele ja pistä pistos ihon alle puhtaissa ja taudinaiheuttajista puhdistetuissa olosuhteissa ns. aseptista tekniikkaa noudattaen. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tästä lisää tietoa.

Mihin Hemlibra pistetään

- Lääkäri näyttää, mihin kehon alueille Hemlibran voi pistää.

- Suositeltuja pistoskohtia ovat vyötärön etupuoli (vatsan alaosa), olkavarren ulkosivu tai reiden etuosa. Pistä pistos vain suositeltuihin kohtiin.
- Pistä pistos aina toiseen suositeltuun kohtaan kuin edellisellä kerralla.
- Älä pistä pistosta alueelle, jonka iho punoittaa tai aristaa tai jolla on mustelmia, kovettumia, luomia tai arpia.
- Hemlibra-hoidon aikana mahdolliset muut ihon alle pistettävät lääkkeet pitää pistää eri alueelle.

Ruiskujen ja neulojen käyttö

- Hemlibran vetämiseksi injektiopullosta ruiskuun ja pistämiseksi ihon alle tarvitet ruiskun, 5 mikrometrin suodattimella varustetun siirtoneulan tai 5 mikrometrin suodattimella varustetun injektiopullon sovittimen ja injektioneulan.
- Tämä pakkaus ei sisällä ruiskuja, suodattimellisia siirtoneuloja tai suodattimellista injektiopullon sovitinta eikä injektioneuloja. Ks. lisätietoja kohdasta 6, Mitä Hemlibra-pistoksen antamiseen tarvittavia tarvikkeita tämä pakkaus ei sisällä.
- Käytä jokaiseen pistokseen uutta injektioneulaa ja varmista, että hävität injektioneulan yhden käyttökerran jälkeen.
- Enintään 1 ml:n Hemlibra-liuosmäärän pistämiseen pitää käyttää 1 ml:n ruiskua.
- Yli 1 ml:n ja enintään 2 ml:n Hemlibra-liuosmäärän pistämiseen pitää käyttää 2–3 ml:n ruiskua.

Käyttö lapsille ja nuorille

Hemlibraa voidaan käyttää nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

- Lapsi voi pistää lääkkeen itse, jos se sopii myös lapsen lääkärille ja vanhemmille tai lasta hoitavalle henkilölle. Lääkkeen pistämistä itse ei suositella, jos lapsi on alle 7-vuotias.

Jos käytät enemmän Hemlibraa kuin sinun pitäisi

Jos pistät enemmän Hemlibraa kuin pitäisi, kerro siitä heti lääkärille, koska sinulla saattaa olla haittavaikutusten, kuten veritulppien, kehittymisen riski. Käytä Hemlibraa juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Jos unohdat pistää Hemlibraa

- Jos unohdat hoitoaikataulun mukaisen pistoksen, pistä unohtunut annos mahdollisimman pian ennen seuraavan hoitoaikataulun mukaisen pistoksen antopäivää. Jatka sitten lääkkeen pistämistä hoitoaikataulun mukaisesti. Älä pistä samana päivänä kahta annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.
- Jos olet epävarma, miten sinun pitää toimia, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Jos lopetat Hemlibran käytön

Älä lopeta Hemlibran käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat Hemlibran käytön, sinulla ei enää ole suojaa verenvuodoilta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käytössä esiintyneet vakavat haittavaikutukset Hemlibra-hoidon aikana

Lopeta Hemlibran ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinä itse havaitset tai sinua hoitava henkilö havaitsee sinulla seuraavia oireita:

- **Veren punasolujen tuhoutuminen (tromboottinen mikroangiopatia):**
 - sekavuus, heikotus, käsivarsien ja säärtien turvotus, ihon ja silmien keltaisuus, epämääräinen vatsa- tai selkäkipu, pahoinvointi, oksentelu tai vähentynyt virtsaaminen; nämä voivat olla tromboottisen mikroangiopatian oireita.
- **Veritulpat (tromboembolia):**
 - turvotus, lämmöntunne, kipu tai punoitus; nämä saattavat olla ihon pintaverisuonessa olevan veritulpan oireita
 - päänsärky, kasvojen tunnottomuus, silmäkipu tai silmän turpoaminen tai näkökyvyn häiriöt; nämä voivat olla silmän takana sijaitsevassa verisuonessa olevan veritulpan oireita
 - ihon mustuminen; tämä voi olla vaikea-asteisen ihokudosvaurion oire.

Muita Hemlibran käyttöön liittyviä haittavaikutuksia

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- pistoskohdan reaktio (punoitus, kutina, kipu)
- päänsärky
- nivelkipu.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- kuume
- lihassärky
- ripuli
- kutiseva ihottuma tai nokkosihottuma (urtikaria)
- ihottuma.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- punasolujen tuhoutuminen (tromboottinen mikroangiopatia)
- veritulppa silmän takana sijaitsevassa laskimossa (kavernoottinen sinustromboosi)
- vaikea-asteinen ihokudosvaurio (ihonekroosi)
- veritulppa ihon pinnan läheisyydessä sijaitsevassa laskimossa (pinnallinen tromboflebiitti)
- kasvojen, kielen ja/tai nielun turvotus, ja/tai nielemisvaikeudet tai nokkosihottuma. Nämä oireet yhdistettynä hengitysvaikeuksiin voivat viitata angioedeemaan
- tehon menetys tai hoidon heikentynyt vaste
- allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Hemlibran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun valmiste on otettu jääkaapista, avaamattomia injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään 7 vuorokautta. Kun valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä, avaamattomat injektiopullot voidaan laittaa takaisin jääkaappiin. Lääkkeen kokonaissäilytysaika huoneenlämmössä on enintään 7 vuorokautta.

Hävitä injektiopullot, joita on säilytetty huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta tai jotka on altistettu yli 30 °C:n lämpötilalle.

Kun Hemlibra on siirretty injektiopullosta ruiskuun, käytä se heti. Älä laita ruiskussa olevaa liuosta jääkaappiin.

Ennen kuin pistät lääkkeen, tarkista, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuoksen pitää olla väritöntä tai kellertävää. Älä käytä lääkettä, jos se on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia.

Hävitä käyttämättä jäävä liuos asianmukaisesti. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hemlibra sisältää

- Vaikuttava aine on emisitsumabi. Yksi Hemlibra-injektiopullo sisältää 12 mg (0,4 ml pitoisuutena 30 mg/ml) tai 30 mg emisitsumabia (1 ml pitoisuutena 30 mg/ml).
- Muut aineet ovat L-arginiini, L-histidiini, L-asparagiinihappo, poloksameeri 188 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Hemlibra on injektioneste, liuos. Se on väritön tai kellertävä liuos.

Yksi Hemlibra-pakkaus sisältää 1 lasisen injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Mitä Hemlibra-pistoksen antamiseen tarvittavia tarvikkeita tämä pakkaus ei sisällä

Hemlibran vetämiseksi injektiopullosta ruiskuun ja pistämiseksi ihon alle tarvitset ruiskun, suodattimellisen siirtoneulan tai suodattimellisen injektiopullon sovittimen ja injektioneulan (ks. kohta 7 Käyttöohjeet).

Ruiskut

- **1 ml:n ruisku:** Läpinäkyvä polypropeeni- tai polykarbonaattiruisku, jossa Luer-lock-kärki, mitta-asteikko 0,01 ml:n välein.
- **2–3 ml:n ruisku:** Läpinäkyvä polypropeeni- tai polykarbonaattiruisku, jossa Luer-lock-kärki, mitta-asteikko 0,1 ml:n välein.

Huom.: Suodattimellista injektiopullon sovitinta käytettäessä on käytettävä ruiskuja, joissa on LDS-mäntä (pieni kuollut tila).

Siirtovälineet ja neulat

- **Suodattimellinen siirtoneula:** Ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa Luer-lock-liitin, paksuus 18 G, pituus 35 mm (1½"), 5 mikrometrin suodatin ja mieluiten puolitylppä kärki.
- **Suodattimellinen injektiopullon sovitin:** Polypropeenista valmistettu Luer-lock-liitin, johon on integroitu 5 mikrometrin suodatin, joka sopii injektiopulloon, jonka kaulan ulkoläpimitta on 15 mm.
- **Injektioneula:** Ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa Luer-lock-liitin, paksuus 26 G (hyväksyttävät paksuudet 25–27 G), pituus mieluiten 9 mm (3/8") tai enintään 13 mm (½"), mieluiten varustettu turvamekanismilla.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

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

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

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

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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Käyttöohjeet

Annostelu suodattimellisen siirtoneulan avulla (lääkkeen siirtämiseen injektiopullosta ruiskuun)



Käyttöohjeet
Hemlibra
injektioneste
Kerta-annoksen sisältävä(t) injektiopullo(t)

On tärkeää, että luet ja ymmärrät käyttöohjeet ennen kuin pistät Hemlibra-pistoksen ja että noudatat niitä. Terveydenhuollon ammattilainen opastaa sinulle ennen ensimmäisen Hemlibra-pistoksen pistämistä, miten valmistelet, mittaat ja pistät pistoksen. Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Tärkeitä tietoja:

Nämä ohjeet eivät sovellu Hemlibra-valmisteen vetämiseen injektiopullosta injektiopullon sovittimen avulla.

Nämä ohjeet koskevat vain siirtoneulan käyttöä.

- **Älä** pistä pistosta itse äläkä anna toisen pistää sitä, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole opastanut, miten se tapahtuu.
- Varmista, että ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä on nimi Hemlibra.
- Ennen kuin avaat injektiopullon, varmista injektiopullon etiketistä, että lääkkeen vahvuus on oikea sinulle määrätyn annoksen pistämiseksi. Saatat tarvita oikean annoksen pistämiseen useamman kuin yhden injektiopullon.
- Tarkista ulkopakkauksesta ja injektiopullon etiketistä viimeinen käyttöpäivämäärä. **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- **Käytä injektiopulloa vain kerran.** Kun olet pistänyt annoksen, hävitä Hemlibra-injektiopulloon käyttämättä jäänyt liuos. Älä säästä injektiopulloon käyttämättä jäävää lääkettä myöhempää käyttöä varten.
- **Käytä vain lääkärin määräämiä ruiskuja, siirtoneuloja ja injektioneuloja.**
- **Käytä ruiskuja, siirtoneuloja ja injektioneuloja vain kerran. Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, ruiskut ja neulat.**
- Jos sinulle määrätty annos on enemmän kuin 2 ml, sinun pitää pistää useampi kuin yksi Hemlibra-pistos ihon alle. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen saadaksesi ohjeet pistosten pistämiseen.
- Hemlibra-pistoksen saa pistää vain ihon alle.

Hemlibra-injektiopullojen säilyttäminen:

- Säilytä injektiopullo jääkaapissa (2–8 °C). **Ei saa** jäätyä.
- Pidä injektiopullo alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.
- Kun injektiopullo on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää avaamattomana huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään 7 vuorokautta. Huoneenlämmössä säilytetyt avaamattomat injektiopullot voidaan laittaa takaisin jääkaappiin. Yhteenlaskettu säilytysaika kylmäsäilytyksen ulkopuolella ja huoneenlämmössä ei saa ylittää 7 vuorokautta.
- Hävitä injektiopullot, joita on säilytetty huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta tai jotka ovat olleet yli 30 °C:n lämpötilassa.
- Pidä injektiopullot poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Ota injektiopullo pois jääkaapista 15 minuuttia ennen käyttöä ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (alle 30 °C) ennen kuin valmistelet pistoksen.
- Injektiopulloa **ei** saa ravistaa.

Neulojen ja ruiskujen säilyttäminen:

- Säilytä siirtoneula, injektioneula ja ruisku kuivassa paikassa.
- Pidä siirtoneula, injektioneula ja ruisku poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

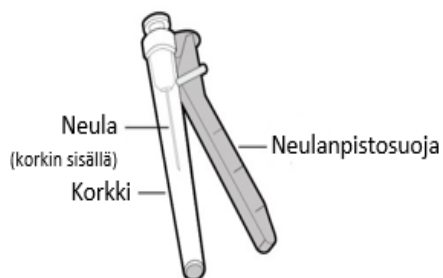
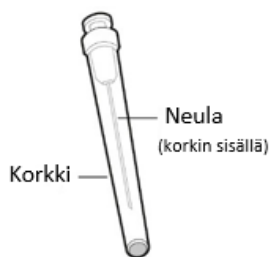
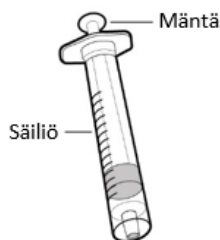
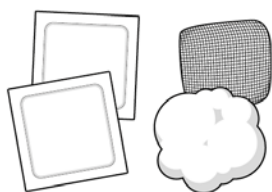
Lääkkeen ja tarvikkeiden tarkistaminen:

- Ota kaikki seuraavassa luetellut tarvikkeet esille valmistellaksesi ja pistääksesi pistoksen.
- **Tarkista** ulkokotelosta, injektiopullon etiketistä ja jäljempänä mainituista tarvikkeista viimeinen käyttöpäivämäärä. **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- **Älä** käytä injektiopulloa, jos
 - lääke on sameaa tai värjäytynyttä
 - lääkkeessä on hiukkasia
 - tulpan suojakorkki puuttuu.
- Tarkista, etteivät tarvikkeet ole vahingoittuneet. Jos tarvikkeet näyttävät vaurioituneilta tai jos ne ovat pudonneet, älä käytä niitä.
- Aseta tarvikkeet puhtaalle, hyvin valaistulle työskentelyalustalle.

Pakkaus sisältää:



Pakkaus ei sisällä:



- **Lääkkeen sisältävän injektiopullon**

- **Hemlibran käyttöohjeet**

- **Desinfiointipyyhkeet**

Huom.: Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, sinun on pyyhittävä jokainen injektiopullo uudella desinfiointipyyhkeellä.

- **Sideharsotaitos**
- **Pumpulituppo**

- **Ruisku**

- Enintään 1 ml:n liuosmäärän pistämiseen käytetään **1 ml:n ruiskua**.

- 1–2 ml:n liuosmäärän pistämiseen käytetään **2 ml:n tai 3 ml:n ruiskua**.

- **Huom.:** Enintään 1 ml:n annokseen **ei saa** käyttää 2 ml:n tai 3 ml:n ruiskua.

- **18G:n 5 mikrometrin suodattimella varustettu siirtoneula**

Huom.: Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, sinun on käytettävä jokaisen injektiopullon yhteydessä uutta siirtoneulaa.

- **Älä** käytä siirtoneulaa lääkkeen pistämiseen.

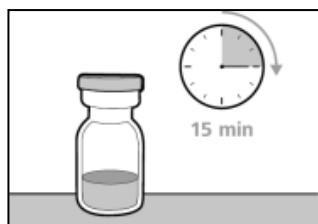
- Turvamekanismilla varustettu injektioneula (käytetään lääkkeen pistämiseen).

- **Älä** käytä injektioneulaa lääkkeen vetämiseen injektiopullosta.



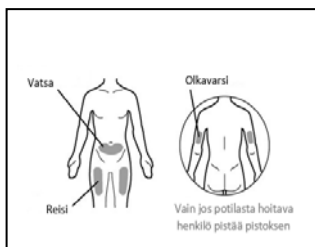
- **Terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia**

Valmistautuminen:



- Anna injektiopullon/injektiopullojen lämmetä ennen käyttöä huoneenlämpöiseksi noin 15 minuutin ajan puhtaalla, tasaisella alustalla poissa suorasta auringonvalosta.
- **Älä** yritä lämmittää injektiopulloa millään muulla tavoin.
- **Pese kädet** hyvin vedellä ja saippualla.

Valitse ja valmistele pistoskohta:



- Puhdista valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.
- Anna ihon kuivua noin 10 sekunnin ajan.
- **Älä** kosketa, tuuleta äläkä puhalla puhdistettua aluetta ennen pistoksen pistämistä.

Voit pistää pistoksen

- reiteen (etuosaan ja keskelle)
- mahan alueelle (vatsaan) vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta
- olkavarren ulkosivulle (vain jos sinua hoitava henkilö pistää pistoksen).
- Sinun pitää pistää pistos aina eri kohtaan, vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle edellisellä kerralla käyttämästäsi alueesta.
- **Älä** pistä pistosta alueelle, jota vyö tai vaatteiden vyötärönauha voi ärsyttää.
- **Älä** pistä luomiin, arpiin, mustelmiin äläkä alueille, joilla iho aristaa tai punoittaa tai on kovettunut tai rikkoutunut.

Ruiskun valmistelu pistosta varten:

- Kun ruisku on täytetty lääkkeellä, pistos on annettava heti.
- Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, ruiskussa oleva lääke on pistettävä ihon alle 5 minuutin kuluessa.
- **Älä** kosketa paljasta neulaa äläkä aseta sitä millekään alustalle sen jälkeen, kun suojakorkki on poistettu.
- **Älä** käytä ruiskua, jos neula koskettaa johonkin.

Tärkeää tietoa pistoksen jälkeen:

- **Jos näet pistoskohdassa veripisaroita, voit painaa pistoskohtaa steriilillä pumpulitupolla tai harsotaitoksella vähintään 10 sekunnin ajan, kunnes verenvuoto on tyrehtynyt.**
- Jos sinulla on mustelma (verenvuotoa pienellä alueella ihon alla), voit painaa kohtaa kevyesti kylmäpakkauksella. Jos verenvuoto ei tyrehdy, ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.
- **Älä** hiero pistoskohtaa pistoksen antamisen jälkeen.

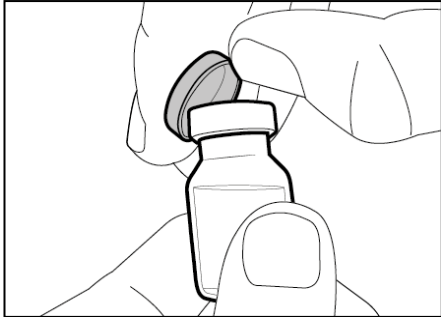
Lääkkeen ja tarvikkeiden hävittäminen:

Tärkeää: Pidä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta.

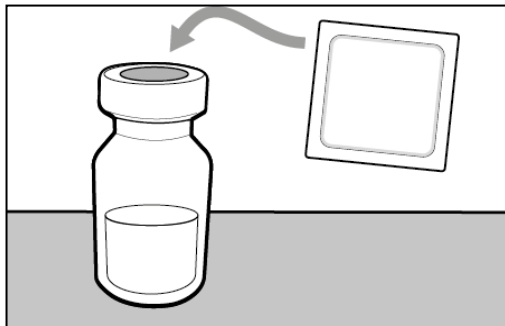
- **Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, neulat ja ruiskut laittamalla ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.** Laita käytetyt neulat ja ruiskut terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan heti käytön jälkeen. **Älä** hävitä irrallisia suojakorkkeja, injektiopulloja, neuloja ja ruiskuja talousjätteen mukana.
- Jos sinulla ei ole terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa, voit käyttää talousjätteelle tarkoitettua jäteastiaa, joka on
 - valmistettu kulutusta kestävästä muovista
 - suljettavissa tiiviisti pistot ja viillot kestäväällä kannella siten, että terävä ja viiltävä jäte pysyy astian sisällä
 - käytössä vakaa
 - vuotamaton
 - merkitty asianmukaisesti vaaraa aiheuttavaa jätettä koskevin varoituksin.
- Kun terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia on lähes täynnä, noudata paikallisia ohjeita terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastian oikeasta hävitystavasta.
- **Älä** hävitä käytettyä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa talousjätteen mukana, paitsi jos se on paikallisten ohjeistojen mukaan sallittua. **Älä** kierrätä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa.

1. VALMISTELUT

Vaihe 1. Poista injektiopullon korkki ja puhdista tulpan pinta

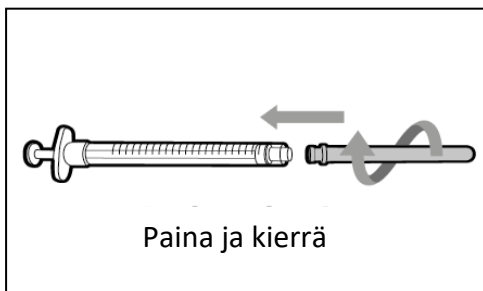


- Poista injektiopullosta/injektiopulloista korkki.
- Hävitä injektiopullon korkki/korkit laittamalla se/ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

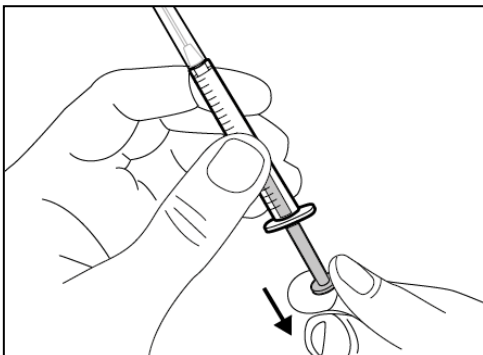


- Puhdista injektiopullon tulpan/tulppien pinta desinfiointipyyhkeellä.

Vaihe 2. Kiinnitä ruiskuun suodattimellinen siirtoneula

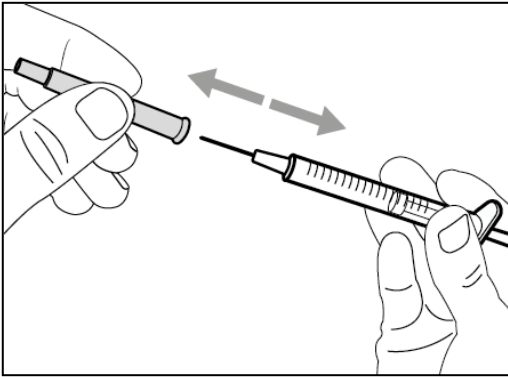


- **Paina ja kierrä suodattimellista siirtoneulaa myötäpäivään**, kunnes se on täysin kiinnittynyt ruiskuun.



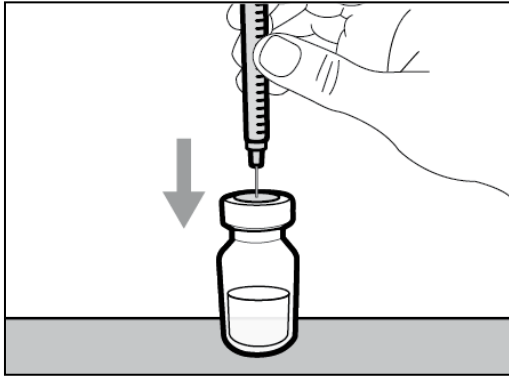
- Vedä mäntää hitaasti ulospäin ja vedä ruiskuun ilmaa määrä, joka vastaa sinulle määrättyä annosta.

Vaihe 3. Poista siirtoneulan suojakorkki

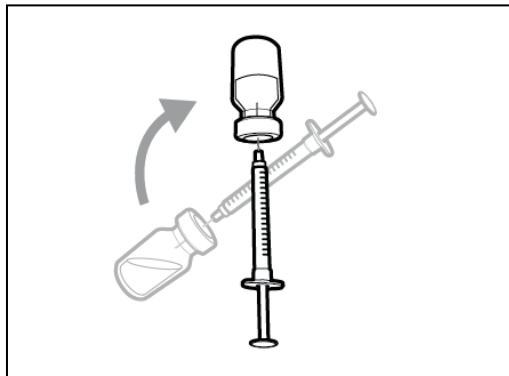


- Pitele ruiskua sen säiliöstä siten, että siirtoneula osoittaa ylöspäin.
- Vedä siirtoneulan suojakorkki varovasti suoraan irti pois päin omasta kehostasi. **Älä hävitä suojakorkkia. Aseta siirtoneulan suojakorkki puhtaalle, tasaiselle alustalle.** Tarvitset siirtoneulan suojakorkkia vielä sen jälkeen, kun olet siirtänyt lääkkeen ruiskuun.
- Kun suojakorkki on poistettu, **älä** kosketa neulan kärkeä äläkä aseta sitä millekään alustalle sen jälkeen.

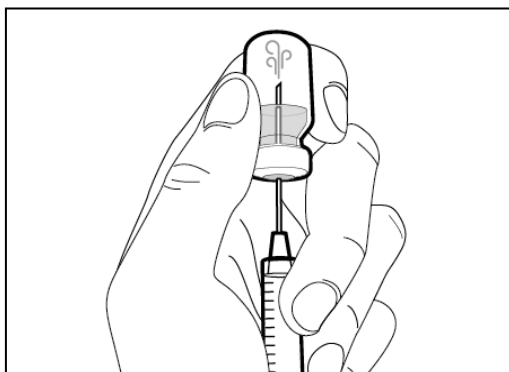
Vaihe 4. Ruiskuta ilma injektiopulloon



- Pidä injektiopullo tasaisella työskentelyalustalla ja työnnä ruiskuun kiinnitetty siirtoneula suoraan alaspäin injektiopullon tulpan keskikohtaan.

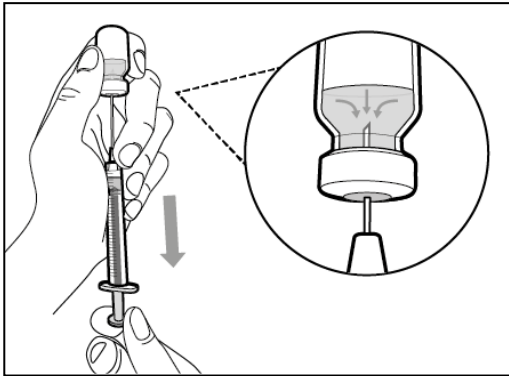


- Pidä neula injektiopullossa ja käännä injektiopullon ylösalaisin.



- Kun neula osoittaa ylöspäin, paina mäntää ruiskuttaaksesi ruiskussa olevan ilman **lääkkeen yläpuolelle.**
- Pidä sormi sisään painetulla ruiskun männällä.
- **Älä** ruiskuta ilmaa lääkkeeseen, koska se voi aiheuttaa ilmakuplien tai vaahdon muodostumista lääkkeeseen.

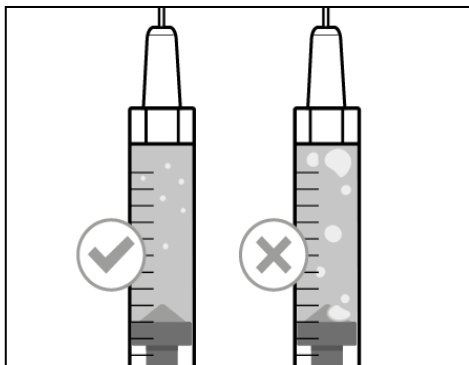
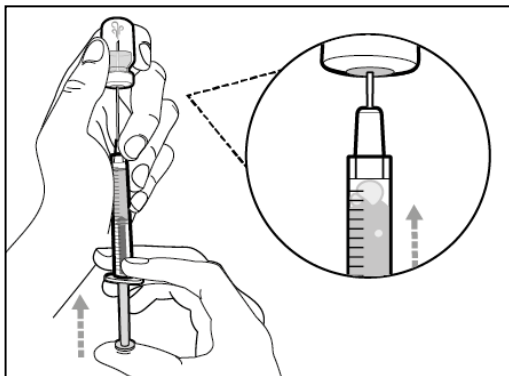
Vaihe 5. Siirrä lääke ruiskuun



- Liu'uta neulankärkeä alaspäin niin, että se on **lääkeliuoksessa**.
- Pidä ruiskua ylöspäin osoittaen ja vedä mäntää hitaasti ulospäin siten, että **täytät ruiskuun enemmän lääkettä** kuin tarvitset sinulle määrättyyn annokseen.
- **Pidä männästä tukevasti kiinni** sen varmistamiseksi, ettei mäntä vetäydy takaisin sisään.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.

Tärkeää: Jos sinulle määrätty annos on suurempi kuin injektiopullon sisältämä Hemlibra-lääkemäärä, **vedä kaikki lääke ruiskuun** ja siirry sitten kohtaan **Injektiopullojen yhdistäminen**.

Vaihe 6. Poista ilmakuplat



- Pidä neula injektiopullossa ja tarkista, onko ruiskussa suuria ilmakuplia. Suuret ilmakuplat voivat vähentää saamaasi lääkemäärää.
- **Poista suuret ilmakuplat naputtelemalla** ruiskun säiliötä varovasti sormilla, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Siirrä neulan kärki **lääkeliuoksen yläpuolelle** ja paina mäntää hitaasti sisäänpäin, jotta ilmakuplat poistuvat ruiskusta.
- Jos ruiskussa on nyt sinulle määrättyä annosta vastaava määrä lääkettä tai vähemmän, siirrä neulan kärki **lääkeliuokseen** ja vedä mäntää hitaasti ulospäin, kunnes ruiskussa on **enemmän** lääkeluosta kuin **sinulle määrättyä annosta** vastaava määrä.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.
- Toista edellä olevia vaiheita, kunnes olet poistanut suuret ilmakuplat.

Huom.: Varmista ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä, että ruiskussa on riittävästi lääkeluosta annoksen antamiseen. Jos et saa kaikkea lääkettä injektiopullosta, käännä injektiopullo oikeinpäin, jotta saat lopun lääkkeen vedettyä ruiskuun.

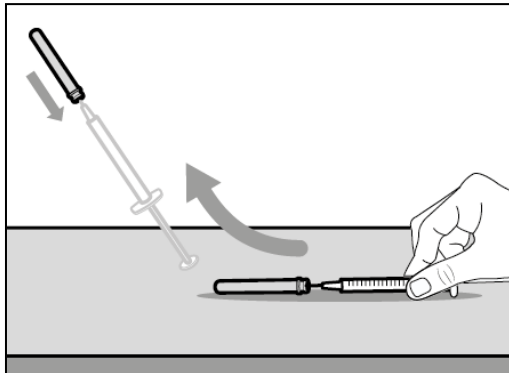


Älä käytä siirtoneulaa lääkkeen pistämiseen, koska siitä voi aiheutua kipua ja verenvuotoa

2.

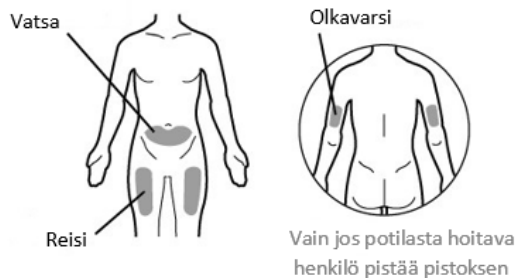
PISTOKSEN OTTAMINEN

Vaihe 7. Kiinnitä suojakorkki takaisin siirtoneulaan



- Poista ruisku ja siirtoneula injektiopullosta.
- **Liu'uta** siirtoneula **toisella kädellä** suojakorkkiin ja **poimi** se neulan suojaksi.
- Kun neula on suojakorkin suojaama, kiinnitä suojakorkki kokonaan painamalla sitä ruiskuun päin **yhdellä kädellä**, jotta et vahingossa vahingoita itseäsi neulalla.

Vaihe 8. Puhdista pistoskohta



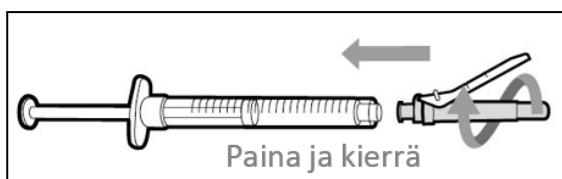
- Valitse pistoskohta ja **puhdist**a se desinfiointipyyhkeellä.

Vaihe 9. Irrota käytetty siirtoneula ruiskusta



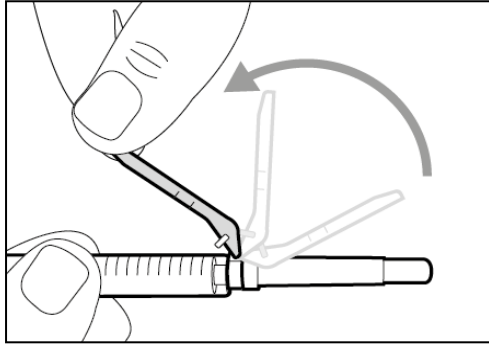
- Irrota käytetty siirtoneula ruiskusta kiertämällä sitä vastapäivään ja vetämällä kevyesti.
- Hävitä käytetty siirtoneula laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jätteastiaan.

Vaihe 10. Kiinnitä ruiskuun injektioneula



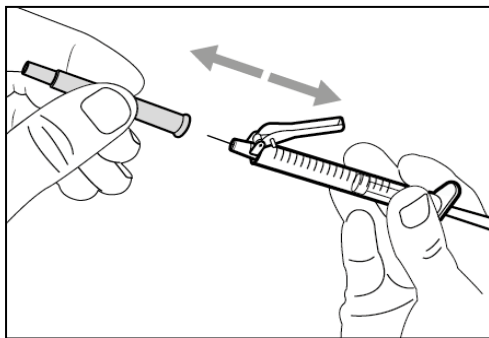
- Paina ja kierrä injektioneulaa myötäpäivään, kunnes se on täysin kiinnittynyt ruiskuun.

Vaihe 11. Käännä neulanpistosuojaa



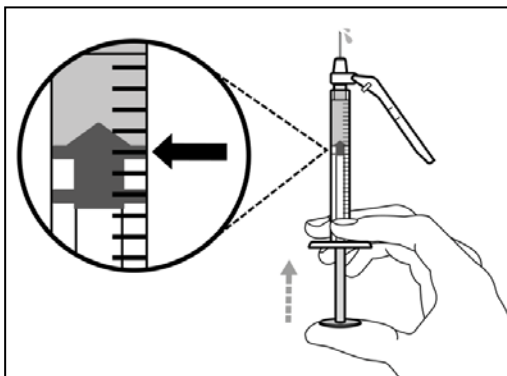
- Käännä neulanpistosuoja pois neulasta ruiskun säiliötä **kohden**.

Vaihe 12. Poista injektioneulan suojakorkki



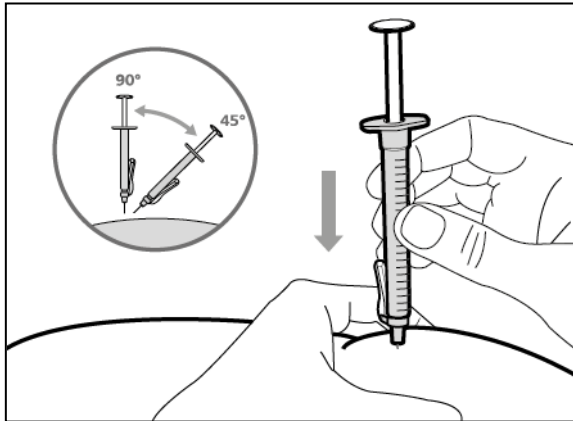
- Vedä injektioneulan suojakorkkia **varovasti suoraan** ruiskusta poispäin.
- Hävitä suojakorkki laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.
- Älä kosketa neulan kärkeä äläkä anna sen koskettaa mihinkään pintaan.
- Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, ruiskussa oleva lääke on pistettävä 5 minuutin kuluessa.

Vaihe 13. Sääda mäntä määrätyn annoksen kohdalle



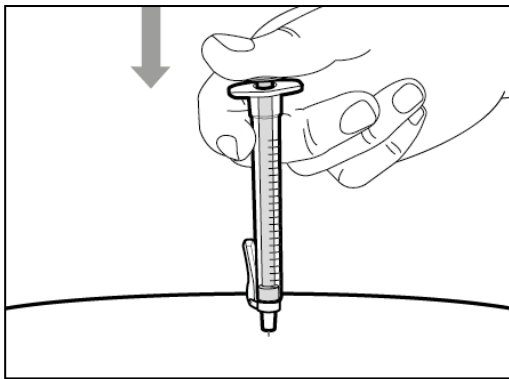
- Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin ja paina mäntää hitaasti sinulle määrättyä annosta osoittavan merkin kohdalle.
- **Tarkista annos.** Varmista, että männän yläreuna asettuu ruiskussa olevan, sinulle määrättyä annosta vastaavan annosmerkin kohdalle.

Vaihe 14. Pistäminen ihon alle



- Purista valitsemasi pistoskohta poimulle ja työnnä neula napakalla, nopealla liikkeellä ihopoimuun **45–90° kulmassa**. Kun työnnät neulan ihopoimuun, **älä** pidä kiinni männästä äläkä paina mäntää.
- Pidä ruisku samassa asennossa ja päästä ote pistoskohdassa poimulle puristetusta ihosta.

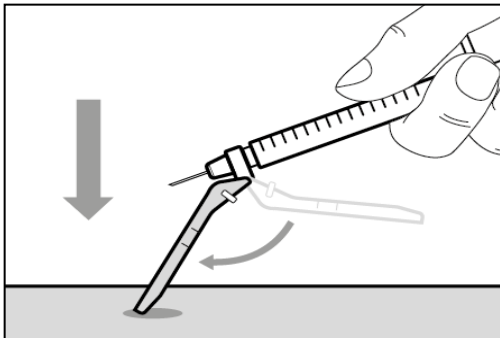
Vaihe 15. Ruiskuta lääke



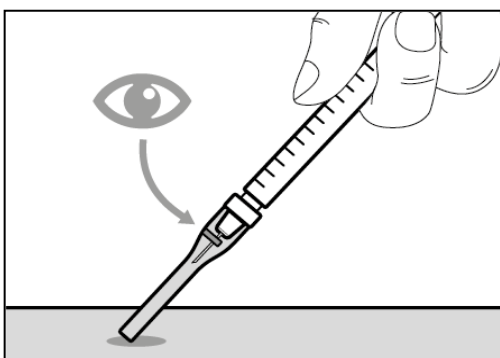
- Ruiskuta kaikki lääke hitaasti painamalla mäntä varovasti kokonaan alas.
- Vedä neula ja ruisku pois pistoskohdasta samassa kulmassa, jossa työnsit neulan ihon alle.

3. HÄVITTÄMINEN

Vaihe 16. Suojaa neula neulanpistosuojalla

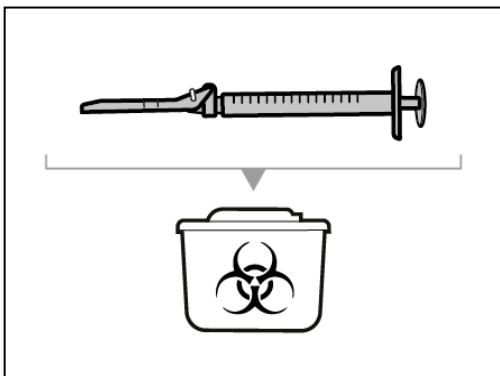


- Käännä neulanpistosuojaa 90° ruiskun säiliöstä poispäin.
- **Pidä ruiskua toisessa kädessä, paina neulanpistosuojaa alaspäin** tasaista alustaa vasten napakalla, nopealla liikkeellä, kunnes kuulet naksahduksen.



- Jos et kuule naksahdusta, varmista, että neula on kokonaan neulanpistosuojan suojaama.
- Pidä sormesi aina neulanpistosuojan takana ja poissa neulasta.
- **Älä** irrota injektioneulaa.

Vaihe 17. Hävitä ruisku ja neula.

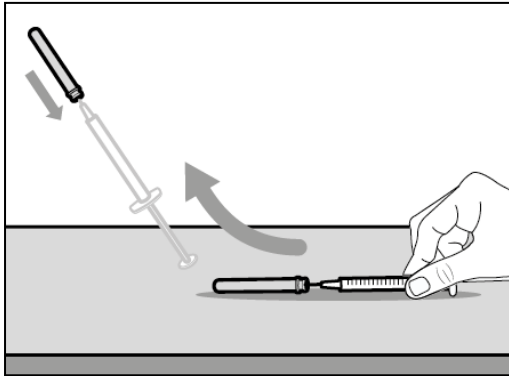


- Laita käytetyt neulat ja ruiskut heti käytön jälkeen terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan. Ks. lisätietoja kohdasta Lääkkeen ja tarvikkeiden hävittäminen.
- **Älä** yritä irrottaa käytettyä injektioneulaa käytetystä ruiskusta.
- **Älä** kiinnitä suojakorkkia takaisin injektioneulaan.
- **Tärkeää:** Pidä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta.
- Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, neulat ja ruiskut laittamalla ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Injektiopullojen yhdistäminen

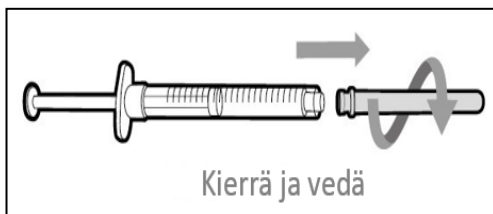
Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, noudata seuraavia vaiheita, kun olet vetänyt ensimmäisen injektiopullon sisällön ruiskuun vaiheessa 5 kuvatulla tavalla. Jokaisen injektiopullon yhteydessä on käytettävä uutta siirtoneulaa.

Vaihe A. Kiinnitä suojakorkki takaisin siirtoneulaan



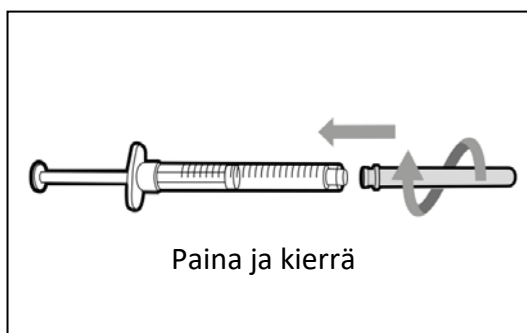
- Irrota ruisku ja siirtoneula injektiopullosta.
- Liu'uta siirtoneula **toisella kädellä** suojakorkkiin ja **poimi se** neulan suojaksi.
- Kun neula on suojakorkin suojaama, kiinnitä suojakorkki kokonaan painamalla sitä ruiskuun päin **yhellä kädellä**, jotta et vahingossa vahingoita itseäsi neulalla.

Vaihe B. Irrota käytetty siirtoneula ruiskusta



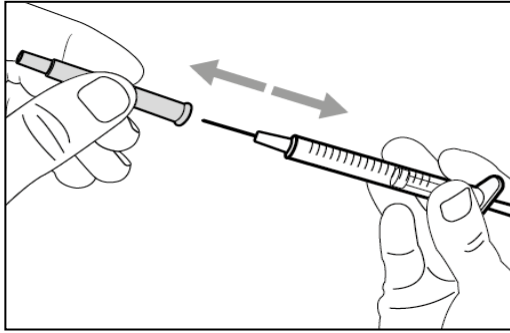
- Irrota käytetty siirtoneula ruiskusta kiertämällä sitä vastapäivään ja vetämällä kevyesti.
- Hävitä käytetty siirtoneula laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Vaihe C. Kiinnitä ruiskuun uusi suodattimellinen siirtoneula



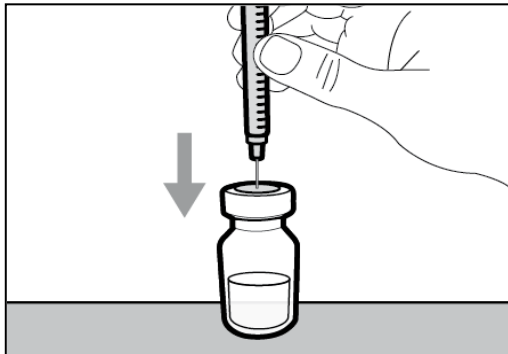
- Paina ja kierrä uutta siirtoneulaa myötäpäivään samaan ruiskuun, kunnes neula on täysin kiinnittynyt.
- Vedä mäntää hitaasti ulospäin ja vedä ruiskuun hieman ilmaa.

Vaihe D. Poista siirtoneulan suojakorkki

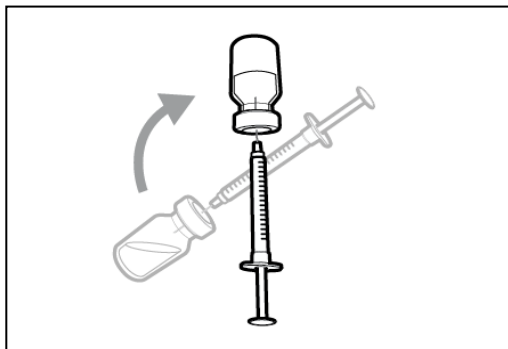


- Pitele ruiskua sen säiliöstä siten, että siirtoneula osoittaa ylöspäin.
- Vedä siirtoneulan suojakorkki varovasti suoraan irti pois päin omasta kehostasi. **Älä hävitä suojakorkkia.** Tarvitset siirtoneulan suojakorkkia vielä sen jälkeen, kun olet siirtänyt lääkkeen ruiskuun.
- **Älä** kosketa neulan kärkeä.

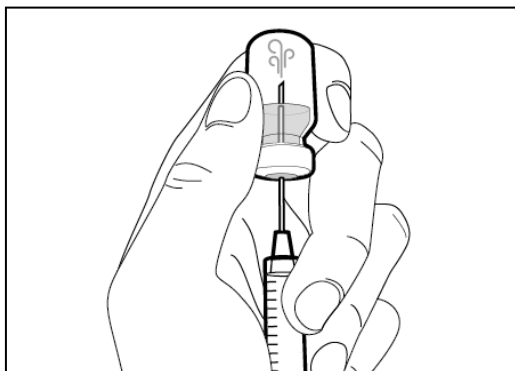
Vaihe E. Ruiskuta ilma injektiopulloon



- Pidä uusi injektiopullo tasaisella työskentelyalustalla ja työnnä ruiskuun kiinnitetty uusi siirtoneula suoraan alaspäin injektiopullon tulpan keskikohtaan.

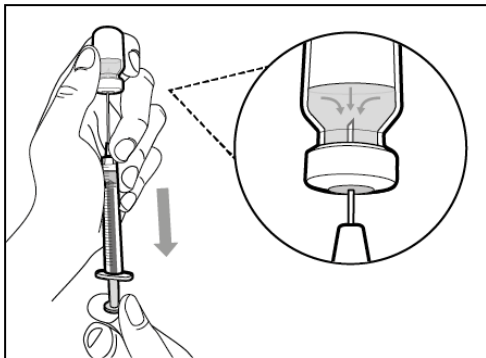


- Pidä siirtoneula injektiopullossa ja käännä injektiopullo ylösalaisin.



- Kun neula osoittaa ylöspäin, paina mäntää ruiskuttaaksesi ruiskussa olevan ilman **lääkkeen yläpuolelle.**
- Pidä sormi sisään painetulla ruiskun männällä.
- **Älä** ruiskuta ilmaa lääkkeeseen, koska se voi aiheuttaa ilmakuplien tai vaahdon muodostumista lääkkeeseen.

Vaihe F. Siirrä lääke ruiskuun



- Liu'uta neulankärkeä alaspäin niin, että se on **lääkeliuoksessa**.
- Pidä ruiskua ylöspäin osoittaen ja vedä mäntää hitaasti ulospäin siten, että **täytät ruiskuun enemmän lääkettä** kuin tarvitset sinulle määrättyyn annokseen.
- **Pidä männästä tukevasti kiinni** sen varmistamiseksi, ettei mäntä vetäydy takaisin sisään.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.

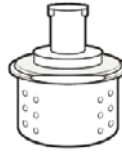
Huom.: Varmista ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä, että ruiskussa on riittävästi lääkeluosta annoksen antamiseen. Jos et saa kaikkea lääkettä injektiopullosta, käännä injektiopullo oikeinpäin, jotta saat lopun lääkkeen vedettyä ruiskuun.



Älä käytä siirtoneulaa lääkkeen pistämiseen, koska siitä voi aiheutua kipua ja verenvuotoa.

Toista vaiheet A–F jokaisen lisäinjektiopullon kohdalla, kunnes sinulla on enemmän lääkettä kuin tarvitset sinulle määrättyä annosta varten. Kun olet saanut tämän tehdyksi, pidä siirtoneula edelleen injektiopulloon työnnettynä ja palaa vaiheeseen 6 ”Poista ilmakuplat”. Jatka tästä vaiheesta eteenpäin.

Annostelu suodattimellisen injektiopullon sovittimen avulla (lääkkeen siirtämiseen injektiopullostä ruiskuun)



Käyttöohjeet
Hemlibra
injektioneste
Kerta-annoksen sisältävä(t) injektiopullo(t)

On tärkeää, että luet ja ymmärrät käyttöohjeet ennen kuin pistät Hemlibra-pistoksen ja että noudatat niitä. Terveydenhuollon ammattilainen opastaa sinulle ennen ensimmäisen Hemlibra-pistoksen pistämistä, miten valmistelet, mittaat ja pistät pistoksen. Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Tärkeitä tietoja:

Nämä ohjeet eivät sovellu Hemlibra-valmisteen vetämiseen injektiopullostä siirtoneulan avulla. Nämä ohjeet koskevat vain injektiopullon sovittimen käyttöä.

- **Älä** pistä pistosta itse äläkä anna toisen pistää sitä, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole opastanut, miten se tapahtuu.
- Varmista, että ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä on nimi Hemlibra.
- Ennen kuin avaat injektiopullon, varmista injektiopullon etiketistä, että lääkkeen vahvuus on oikea sinulle määrätyn annoksen pistämiseksi. Saatat tarvita oikean annoksen pistämiseen useamman kuin yhden injektiopullon.
- Tarkista ulkopakkauksesta ja injektiopullon etiketistä viimeinen käyttöpäivämäärä. **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- **Käytä injektiopulloa vain kerran.** Kun olet pistänyt annoksen, hävitä Hemlibra-injektiopulloon käyttämättä jäänyt liuos. **Älä** säästä injektiopulloon käyttämättä jäävää lääkettä myöhempää käyttöä varten.
- **Käytä vain lääkärin määräämiä ruiskuja, injektiopullon sovittimia ja injektioneuloja.**
- **Käytä ruiskuja, injektiopullon sovittimia ja injektioneuloja vain kerran. Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, injektiopullon sovittimet, ruiskut ja neulat.**
- Jos sinulle määrätty annos on enemmän kuin 2 ml, sinun pitää pistää useampi kuin yksi Hemlibra-pistos ihon alle. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen saadaksesi ohjeet pistosten pistämiseen.
- Hemlibra-pistoksen saa pistää vain ihon alle.

Hemlibra-injektiopullojen säilyttäminen:

- Säilytä injektiopullo jääkaapissa (2–8 °C). **Ei saa** jäätyä.
- Pidä injektiopullo alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.
- Kun injektiopullo on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää avaamattomana huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään 7 vuorokautta. Huoneenlämmössä säilytetyt avaamattomat injektiopullot voidaan laittaa takaisin jääkaappiin. Yhteenlaskettu säilytysaika kylmäsäilytyksen ulkopuolella ja huoneenlämmössä ei saa ylittää 7 vuorokautta.
- Hävitä injektiopullot, joita on säilytetty huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta tai jotka ovat olleet yli 30 °C:n lämpötilassa.
- Pidä injektiopullot poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Ota injektiopullo pois jääkaapista 15 minuuttia ennen käyttöä ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (alle 30 °C) ennen kuin valmistelet pistoksen.
- Injektiopulloa **ei** saa ravistaa.

Injektiopullon sovittimien, neulojen ja ruiskujen säilyttäminen:

- Säilytä injektiopullon sovitin, injektioneula ja ruisku kuivassa paikassa.
- Pidä injektiopullon sovitin, injektioneula ja ruisku poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Lääkkeen ja tarvikkeiden tarkistaminen:

- Ota kaikki seuraavassa luetellut tarvikkeet esille valmistellaksesi ja pistääksesi pistoksen.
- **Tarkista** ulkokotelosta, injektiopullon etiketistä ja jäljempänä mainituista tarvikkeista viimeinen käyttöpäivämäärä. **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- **Älä** käytä injektiopulloa, jos
 - lääke on sameaa tai värjäytynyttä
 - lääkkeessä on hiukkasia
 - tulpan suojakorkki puuttuu.
- Tarkista, etteivät tarvikkeet ole vahingoittuneet. Jos tarvikkeet näyttävät vaurioituneilta tai jos ne ovat pudonneet, **älä** käytä niitä.
- Aseta tarvikkeet puhtaalle, hyvin valaistulle työskentelyalustalle.

Pakkaus sisältää:

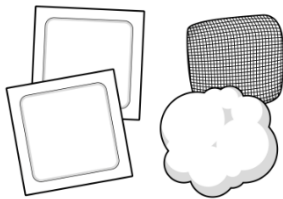


- **Lääkkeen sisältävän injektiopullon**



- **Hemlibran käyttöohjeet**

Pakkaus ei sisällä:



- **Desinfointipyyhkeet**

Huom.: Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, sinun on pyyhittävä jokainen injektiopullo uudella desinfointipyyhkeellä.

- **Sideharsotaitos**
- **Pumpulituppo**



- **Suodattimellinen injektiopullon sovitin**
(kiinnitetään injektiopullon päälle).
Huom.: Käytettäväksi lääkkeen vetämiseen injektiopullosta ruiskuun. Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, sinun on käytettävä jokaisen injektiopullon yhteydessä uutta injektiopullon sovitinta.

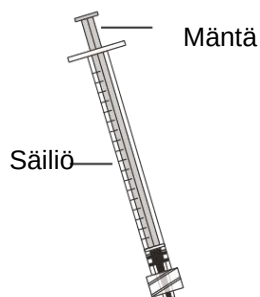
⚠ Älä työnnä injektioneulaa injektiopullon sovittimeen.

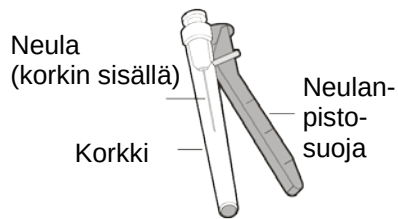
- **Ruisku, jossa on LDS-mäntä (pieni kuollut tila)**

Tärkeää:

- Enintään 1 ml:n liuosmäärän pistämiseen käytetään **1 ml:n LDS-ruiskua**.
- Yli 1 ml:n liuosmäärän pistämiseen käytetään **2 tai 3 ml:n LDS-ruiskuja**.

Huom.: Enintään 1 ml:n annoksiin **ei saa** käyttää 2 tai 3 ml:n LDS-ruiskuja.



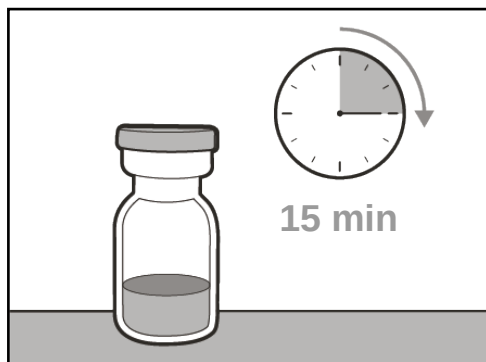


- Turvamekanismilla varustettu injektioneula (käytetään lääkkeen pistämiseen).
- **Älä** työnnä injektioneulaa injektiopullon sovittimeen äläkä käytä injektioneulaa lääkkeen vetämiseen injektiopullosta.



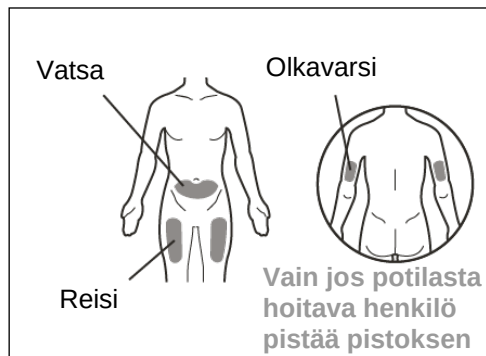
- **Terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jätteastia**

Valmistautuminen:



- Anna injektiopullon/injektiopullojen lämmetä ennen käyttöä huoneenlämpöiseksi noin 15 minuutin ajan puhtaalla, tasaisella alustalla poissa suorasta auringonvalosta.
- **Älä** yritä lämmittää injektiopulloa millään muulla tavoin.
- **Pese kädet** hyvin vedellä ja saippualla.

Valitse ja valmistele pistoskohta:



- Puhdista valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.
- Anna ihon kuivua noin 10 sekunnin ajan.
- **Älä** kosketa, tuuleta äläkä puhalla puhdistettua aluetta ennen pistoksen pistämistä.

Voit pistää pistoksen

- reiteen (etuosaan ja keskelle)
- mahan alueelle (vatsaan) vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta
- olkavarren ulkosivulle (vain jos sinua hoitava henkilö pistää pistoksen).
- Sinun pitää pistää pistos aina eri kohtaan, vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle edellisellä kerralla käyttämästäsi alueesta.
- **Älä** pistä pistosta alueelle, jota vyö tai vaatteiden vyötärönauha voi ärsyttää.
- **Älä** pistä luumiin, arpiin, mustelmiin äläkä alueille, joilla iho aristaa tai punoittaa tai on kovettunut tai rikkoutunut.

Ruiskun valmistelu pistosta varten:

- Kun ruisku on täytetty lääkkeellä, pistos on annettava heti.
- Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, ruiskussa oleva lääke on pistettävä ihon alle 5 minuutin kuluessa.
- **Älä** kosketa paljasta neulaa äläkä aseta sitä millekään alustalle sen jälkeen, kun suojakorkki on poistettu.
- **Älä** käytä ruiskua, jos neula koskettaa johonkin.

Tärkeää tietoa pistoksen jälkeen:

- Jos näet pistoskohdassa veripisaroita, voit painaa pistoskohtaa steriilillä pumpulitupolla tai harsotaitoksella vähintään 10 sekunnin ajan, kunnes verenvuoto on tyrehtynyt.
- Jos sinulla on mustelma (verenvuotoa pienellä alueella ihon alla), voit painaa kohtaa kevyesti kylmäpakkauksella. Jos verenvuoto ei tyrehdy, ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.
- **Älä** hiero pistoskohtaa pistoksen antamisen jälkeen.

Lääkkeen ja tarvikkeiden hävittäminen:

Tärkeää: Pidä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta.

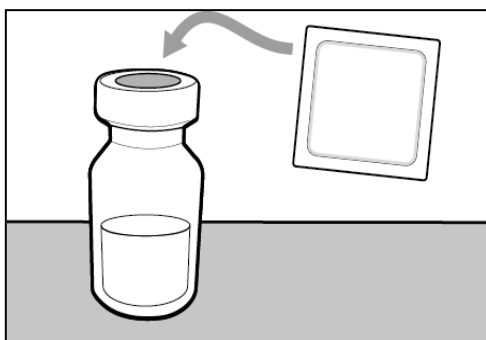
- Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, injektiopullon sovittimet, neulat ja ruiskut laittamalla ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.
- Laita käytetyt injektiopullon sovittimet, neulat ja ruiskut heti käytön jälkeen terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan. **Älä** hävitä irrallisia suojakorkkeja, injektiopulloja, neuloja ja ruiskuja talousjätteen mukana.
- Jos sinulla ei ole terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa, voit käyttää talousjätteelle tarkoitettua jäteastiaa, joka on
 - valmistettu kulutusta kestävästä muovista
 - suljettavissa tiiviisti pistot ja viillot kestäväällä kannella siten, että terävä ja viiltävä jäte pysyy astian sisällä
 - käytössä vakaa
 - vuotamaton
 - merkitty asianmukaisesti vaaraa aiheuttavaa jätettä koskevin varoituksin.
- Kun terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia on lähes täynnä, noudata paikallisia ohjeita terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettun jäteastian oikeasta hävitystavasta.
- **Älä** hävitä käytettyä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa talousjätteen mukana, paitsi jos se on paikallisten ohjeistojen mukaan sallittua. **Älä** kierrätä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa.

1. VALMISTELUT

Vaihe 1. Poista injektiopullon korkki ja puhdista tulpan pinta

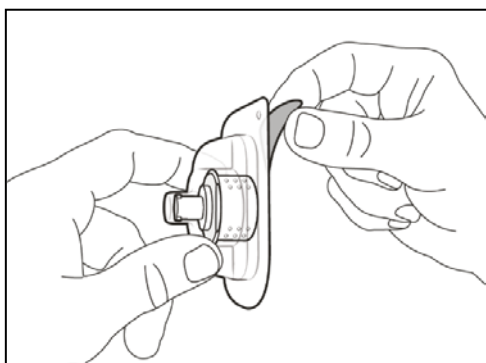


- Poista injektiopullosta/injektiopulloista korkki.
- Hävitä injektiopullon korkki/korkit laittamalla se/ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

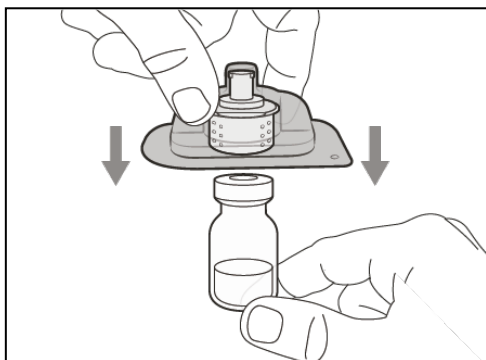


- Puhdista injektiopullon tulpan/tulppien pinta desinfiointipyyhkeellä.

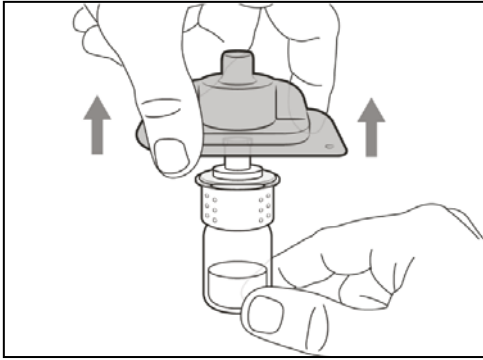
Vaihe 2. Kiinnitä injektiopullon sovitin injektiopulloon



- Vedä läpipainopakkauksen tausta irti.
- ⚠ **Älä** poista injektiopullon sovintia kirkkaasta muovisesta läpipainopakkauksesta.

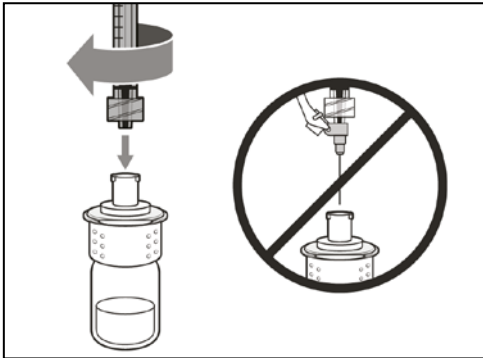


- Paina muovisessa läpipainopakkauksessa olevaa injektiopullon sovintia voimakkaasti injektiopullon päälle, kunnes kuulet **naksahduksen**.



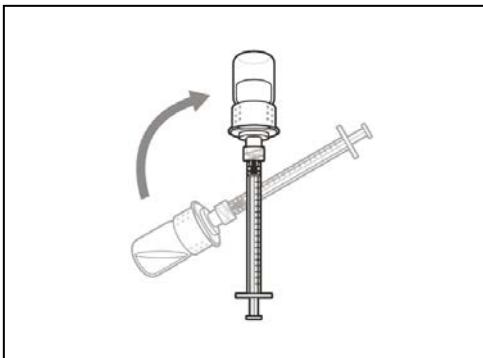
- Irrota muovinen läpipainopakkaus ja hävitä se.
- **Älä** kosketa injektiopullon sovittimen kärkeen.

Vaihe 3. Kiinnitä ruisku injektiopullon sovittimeen

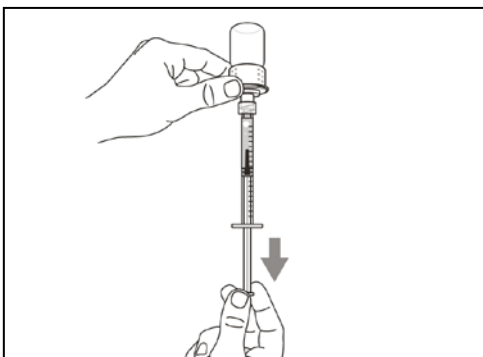


- **Irrota ruiskun korkki** (tarvittaessa).
- **Paina ja kierrä ruiskua myötäpäivään** injektiopullon sovittimen päälle, kunnes se on kiinnittynyt täysin.
- **Älä** työnnä injektioneulaa injektiopullon sovittimeen.

Vaihe 4. Siirrä lääke ruiskuun



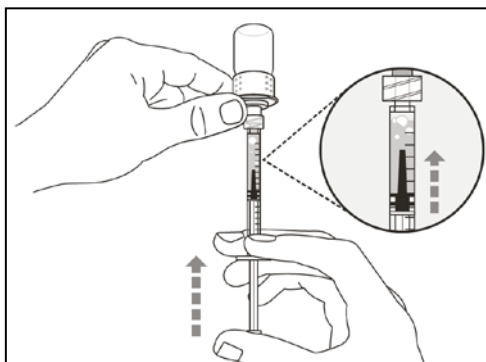
- Pidä injektiopullon sovitin ruiskuun kiinnitettynä ja käännä injektiopullo ylösalaisin.



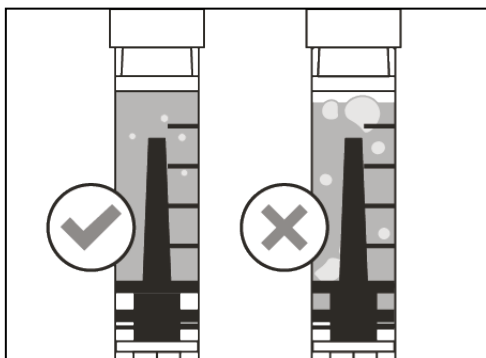
- Pidä ruiskua ylöspäin osoittaen ja vedä mäntää hitaasti ulospäin siten, että **täytät ruiskuun** enemmän **lääkettä** kuin tarvitset sinulle määrättyyn annokseen.
- **Pidä männästä tukevasti kiinni** sen varmistamiseksi, ettei mäntä vetäydy takaisin sisään.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.

Tärkeää: Jos sinulle määrätty annos on suurempi kuin injektiopullon sisältämä Hemlibra-lääkemäärä, **vedä kaikki lääke ruiskuun** ja siirry sitten kohtaan **Injektiopullojen yhdistäminen**.

Vaihe 5. Poista ilmakuplat



- Pidä injektiopullo ruiskuun kiinnitettynä ja **tarkista, onko ruiskussa suuria ilmakuplia**. Suuret ilmakuplat voivat vähentää saamaasi lääkemäärää.

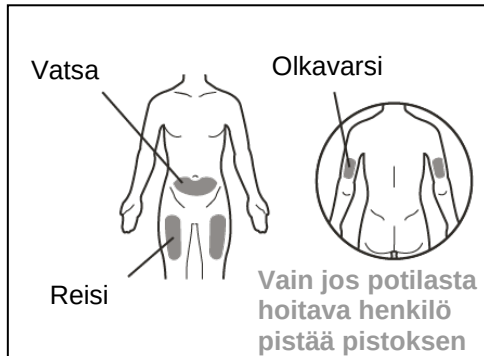


- **Poista suuret ilmakuplat naputtelemalla** ruiskun säiliötä varovasti sormella, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. **Paina mäntää hitaasti**, jotta suuret ilmakuplat poistuvat ruiskusta.
- Jos ruiskussa on nyt sinulle määrättyä annosta vastaava määrä lääkettä tai vähemmän, vedä mäntää hitaasti ulospäin, kunnes ruiskussa on **enemmän** lääkeluosta kuin sinulle **määrättyä annosta** vastaava määrä.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.
- Toista edellä olevia vaiheita, kunnes olet poistanut suuret ilmakuplat.

Huom.: Varmista ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä, että ruiskussa on riittävästi lääkeluosta annoksen antamiseen.

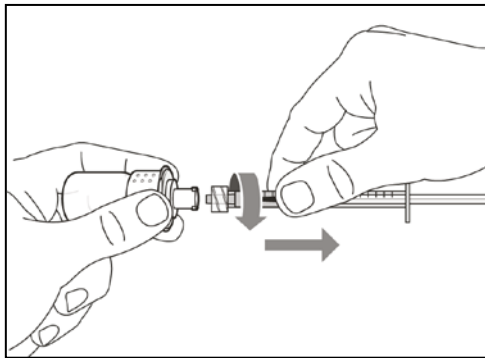
2. PISTOKSEN OTTAMINEN

Vaihe 6. Puhdista pistoskohta



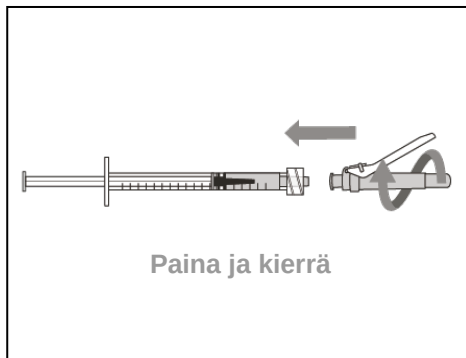
- Valitse pistoskohta ja **puhdist**a se desinfiointipyyhkeellä.

Vaihe 7. Irrota ruisku injektiopullon sovittimesta



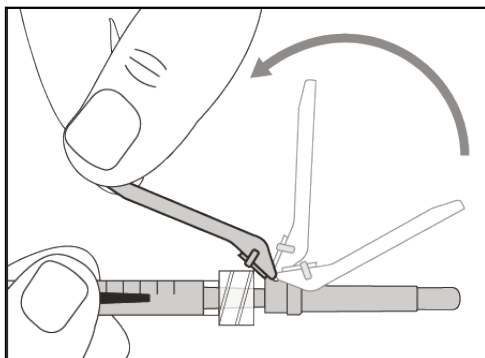
- Irrota ruisku injektiopullon sovittimesta kiertämällä sitä vastapäivään ja vetämällä kevyesti.
- Hävitä käytetty injektiopullo / injektiopullon sovitin laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Vaihe 8. Kiinnitä ruiskuun injektioneula



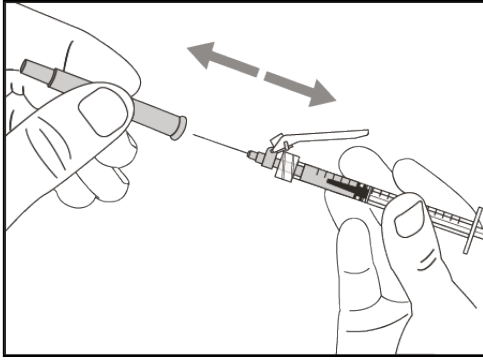
- Paina ja kierrä injektioneulaa myötäpäivään, kunnes se on täysin kiinnittynyt ruiskuun.
- **Älä** työnnä injektioneulaa injektiopullon sovittimeen äläkä käytä injektioneulaa lääkkeen vetämiseen injektiopullosta.

Vaihe 9. Käännä neulanpistosuojaa



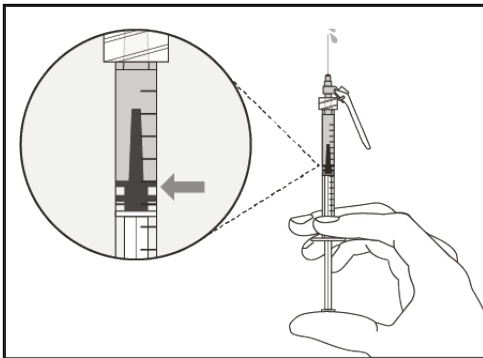
- Käännä neulanpistosuoja pois neulasta ruiskun säiliötä **kohden**.

Vaihe 10. Poista injektioneulan suojakorkki



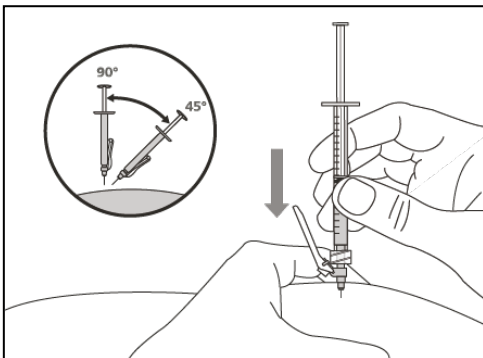
- Vedä injektioneulan suojakorkkia **varovasti suoraan** ruiskusta poispäin.
- Hävitä suojakorkki laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jätteastiaan.
- **Älä kosketa** neulan kärkeä äläkä anna sen koskettaa mihinkään pintaan.
- Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, ruiskussa oleva lääke on pistettävä 5 minuutin kuluessa.

Vaihe 11. Sääda mäntä määrätyn annoksen kohdalle



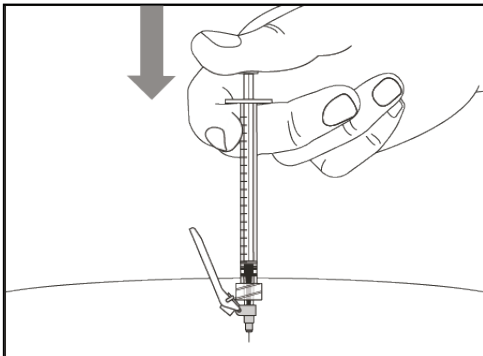
- Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja paina mäntää hitaasti sinulle määrättyä annosta osoittavan merkin kohdalle.
- **Tarkista annos.** Varmista, että männän yläreuna asettuu ruiskussa olevan, sinulle määrättyä annosta vastaavan annosmerkin kohdalle.

Vaihe 12. Pistäminen ihon alle



- Purista valitsemasi pistoskohta poimulle ja työnnä neula napakalla, nopealla liikkeellä ihopoimuun **45–90° kulmassa**. Kun työnnät neulan ihopoimuun, **älä** pidä kiinni männästä äläkä paina mäntää.
- Pidä ruisku samassa asennossa ja päästä ote pistoskohdassa poimulle puristetusta ihosta.

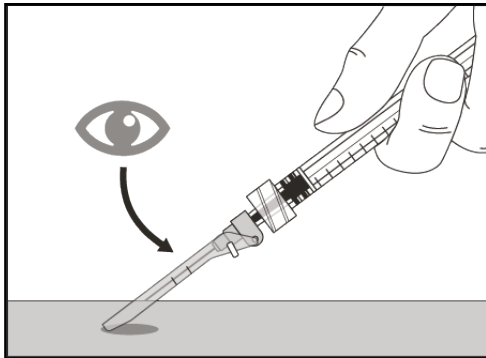
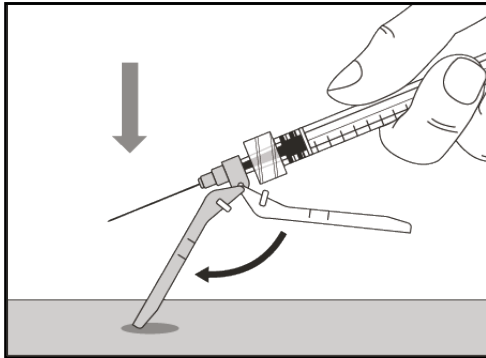
Vaihe 13. Ruiskuta lääke



- Ruiskuta kaikki lääke hitaasti painamalla mäntä varovasti kokonaan alas.
- Vedä neula ja ruisku pois pistoskohdasta samassa kulmassa, jossa työnsit neulan ihon alle.

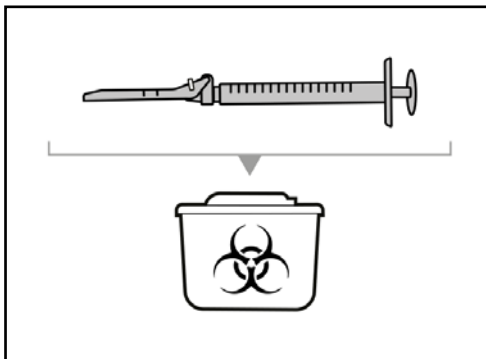
3. HÄVITTÄMINEN

Vaihe 14. Suojaa neula neulanpistosuojalla



- Käännä neulanpistosuojaa 90° ruiskun säiliöstä poispäin.
- **Pidä ruiskua toisessa kädessä, paina neulanpistosuojaa alaspäin** tasaista alustaa vasten napakalla, nopealla liikkeellä, kunnes kuulet naksahduksen.
- Jos et kuule naksahdusta, varmista, että neula on kokonaan neulanpistosuojan suojaama.
- Pidä sormesi aina neulanpistosuojan takana ja poissa neulasta.
- **Älä** irrota injektioneulaa.

Vaihe 15. Hävitä neula ja ruisku

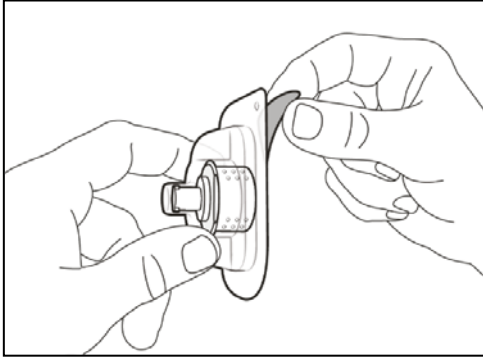


- Laita käytetyt neulat ja ruiskut heti käytön jälkeen terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan. Ks. lisätietoja kohdasta Lääkkeen ja tarvikkeiden hävittäminen.
- **Älä** yritä irrottaa käytettyä injektioneulaa käytetystä ruiskusta.
- **Älä** kiinnitä suojakorkkia takaisin injektioneulaan.
- **Tärkeää:** Pidä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta.
- Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, injektiopullon sovittimet, neulat ja ruiskut laittamalla ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Injektiopullojen yhdistäminen

Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, noudata seuraavia vaiheita, kun olet vetänyt ensimmäisen injektiopullon sisällön ruiskuun vaiheessa 4 kuvatulla tavalla. Jokaisen injektiopullon yhteydessä on käytettävä uutta injektiopullon sovitinta.

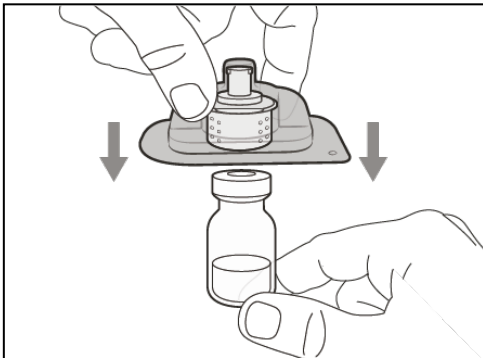
Vaihe A. Kiinnitä uuteen injektiopulloon uusi injektiopullon sovitin



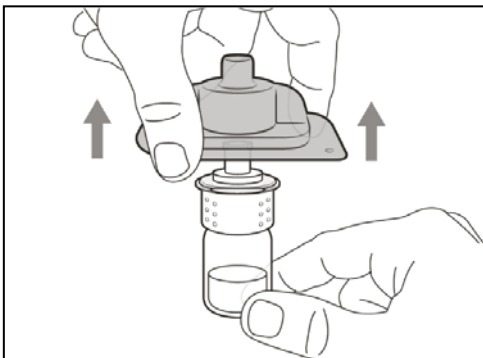
- Vedä läpipainopakkauksen tausta irti.



Älä poista injektiopullon sovitinta kirkkaasta muovisesta läpipainopakkauksesta.

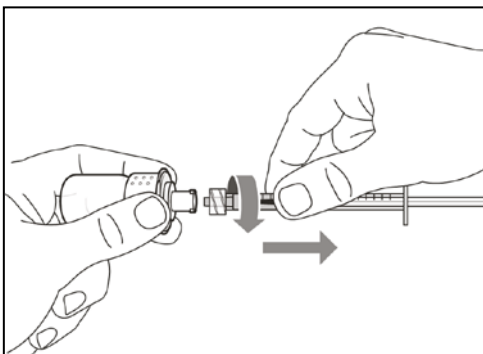


- Paina muovisessa läpipainopakkauksessa olevaa injektiopullon sovitinta voimakkaasti uuden injektiopullon päälle, kunnes kuulet **naksahduksen**.



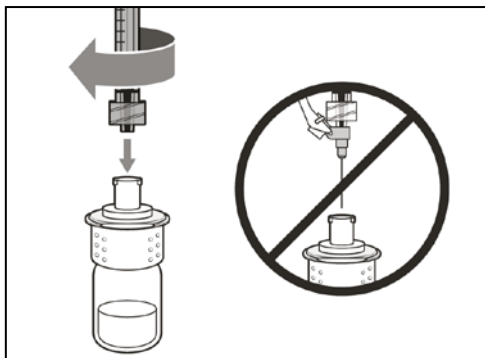
- Irrota muovinen läpipainopakkaus ja hävitä se.
- **Älä** kosketa injektiopullon sovittimen kärkeen.

Vaihe B. Irrota ruisku käytetystä injektiopullon sovittimesta



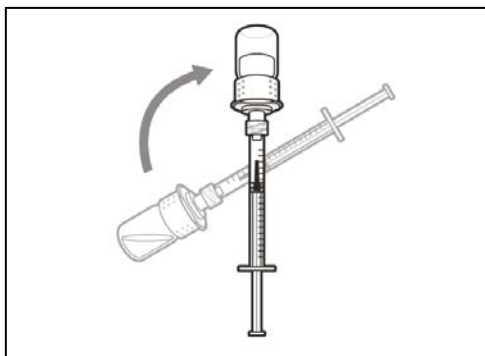
- Irrota ruisku käytetystä injektiopullon sovittimesta kiertämällä sitä vastapäivään ja vetämällä kevyesti.
- Hävitä käytetty injektiopullo / injektiopullon sovitin laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Vaihe C. Kiinnitä ruisku uuteen injektiopullon sovittimeen

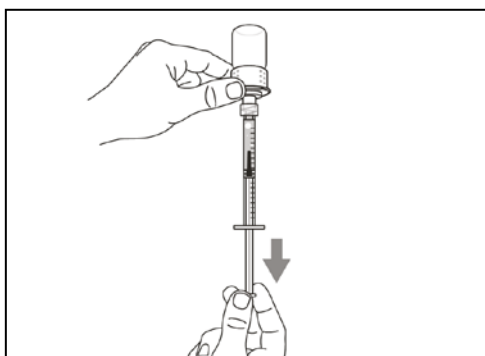


- **Paina ja kierrä samaa ruiskua myötöpäivään** uuden injektiopullon sovittimen päälle, kunnes se on kiinnittynyt täysin.

Vaihe D. Siirrä lääke ruiskuun



- Pidä injektiopullon sovitin ruiskuun kiinnitettynä ja käännä injektiopullo ylösalaisin.



- Pidä ruiskua ylöspäin osoittaen ja vedä mäntää hitaasti ulospäin siten, että **täytät ruiskuun** enemmän **lääkettä** kuin tarvitset sinulle määrättyyn annokseen.
- **Pidä männästä tukevasti kiinni** sen varmistamiseksi, ettei mäntä vetäydy takaisin sisään.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.

Huom.: Varmista ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä, että ruiskussa on riittävästi lääkeluosta annoksen antamiseen.

Toista vaiheet A–D jokaisen lisäinjektiopullon kohdalla, kunnes sinulla on enemmän lääkettä kuin tarvitset sinulle määrättyä annosta varten. Kun olet saanut tämän tehdyksi, pidä injektiopullon sovitin injektiopulloon kiinnitettynä ja palaa vaiheeseen 5 Poista ilmakuplat. Jatka tästä vaiheesta eteenpäin.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos emisitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Lääkäri antaa sinulle tämän pakkausselosteen lisäksi myös potilaskortin ja oppaan (potilaille ja potilasta hoitaville henkilöille). Niissä on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista sinun on oltava tietoinen. Pidä potilaskortti aina mukana ja näytä sitä terveydenhuollon ammattilaisille, apteekkihenkilökunnalle ja laboratoriohenkilökunnalle aina heidän kanssaan asioidessasi.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Hemlibra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hemlibraa
3. Miten Hemlibraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hemlibran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Hemlibra on ja mihin sitä käytetään

Mitä Hemlibra on

Hemlibra sisältää vaikuttavana aineena emisitsumabia, joka kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat eräänlaisia valkuaisaineita (proteiineja), jotka tunnistavat tietyt kohteet elimistössä ja sitoutuvat niihin.

Mihin Hemlibraa käytetään

Hemlibra on lääke, jota käytetään kaikenikäisille potilaille A-hemofilian (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos) hoitoon:

- kun potilaalle on kehittynyt vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle
- kun potilaalle ei ole kehittynyt vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle ja potilaalla on
 - vaikea-asteinen sairaus (hyytymistekijä VIII:n pitoisuus veressä on alle 1 %)
 - keskivaikea sairaus (hyytymistekijä VIII:n pitoisuus veressä on 1–5 %), johon liittyy voimakas verenvuototaipumus.

A-hemofilia on periytyvä sairaus, joka johtuu hyytymistekijä VIII:n puutoksesta. Hyytymistekijä VIII on välttämätön veren hyytymisessä ja verenvuotojen tyrehtymisessä.

Lääke estää tätä tautia sairastavilla potilailla verenvuotoja ja vähentää verenvuotoepisodeja.

Joillekin A-hemofiliaa sairastaville potilaille voi kehittyä vasta-aineita hyyttymistekijä VIII:lle (hyyttymistekijä VIII:n inhibiittoreita), mikä estää korvaushoitona annetun hyyttymistekijä VIII:n toiminnan.

Miten Hemlibra toimii

Hemlibra palauttaa puuttuvan aktivoituneen hyyttymistekijä VIII:n toiminnan, jota tarvitaan veren tehokkaaseen hyyttymiseen. Hemlibran rakenne on kuitenkin erilainen kuin hyyttymistekijä VIII:n, joten hyyttymistekijä VIII:n vasta-aineet eivät vaikuta Hemlibra-hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hemlibraa

Älä käytä Hemlibraa

- jos olet allerginen emisitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin käytät Hemlibraa.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin aloitat Hemlibran käytön, on hyvin tärkeää keskustella lääkärin kanssa ns. vasta-aineen ohittavien aineiden (lääkkeitä, jotka edistävät veren hyyttymistä, mutta vaikuttavat eri tavoin kuin hyyttymistekijä VIII) **käytöstä, koska hoitoa vasta-aineen ohittavilla aineilla saattaa olla tarpeen muuttaa Hemlibra-hoidon aikana.** Esimerkkejä vasta-aineen ohittavista aineista ovat aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti (aPCC) ja rekombinantti hyyttymistekijä VIIa (rFVIIa). Aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia (aPCC) käyttävillä potilailla, jotka käyttävät myös Hemlibraa, voi esiintyä vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia haittavaikutuksia.

Mahdollisesti vakavat haittavaikutukset aktivoituneen protrombiinikompleksikonsentraatin käytössä Hemlibra-hoidon aikana

- **Veren punasolujen tuhoutuminen (tromboottinen mikroangiopatia)**
 - Tämä on vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen sairaus.
 - Tätä sairautta sairastavan henkilön verisuonten pinta voi vaurioitua, jolloin pieniin verisuoniin voi kehittyä veritulppia. Tästä voi joskus aiheutua munuaisten ja muiden elinten vaurioita.
 - Noudata varovaisuutta, jos sinulla on suuri tämän sairauden riski (olet sairastanut sitä aiemmin tai sukulaisesi on sairastanut sitä) tai jos käytät tämän sairauden kehittymisriskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä, kuten siklosporiinia, kiniiniä tai takrolimuusia.
 - Sinun on tärkeää tietää tromboottisen mikroangiopatian oireet siltä varalta, että se kehittyy sinulle (ks. luettelo oireista kohdasta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Lopeta Hemlibran ja aktivoituneen protrombiinikompleksikonsentraatin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinä itse havaitset tai sinua hoitava henkilö havaitsee sinulla tromboottisen mikroangiopatian oireita.

- **Veritulpat (tromboembolia)**

- Verisuonen sisään voi harvinaisissa tapauksissa muodostua veritulppeja, jotka tukkii verisuonen, mikä voi olla hengenvaarallista.
- Sinun on tärkeää tietää tällaisten verisuonten sisään muodostuvien veritulppeiden oireet siltä varalta, että niitä kehittyy sinulle (ks. luettelo oireista kohdasta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Lopeta Hemlibran ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinä itse havaitset tai sinua hoitava henkilö havaitsee sinulla verisuoniin muodostuneiden veritulppien oireita.

Muuta tärkeää Hemlibraan liittyvää tietoa

- **Vasta-aineiden muodostuminen (immunogeenisuus)**

- Huomaat ehkä, etteivät verenvuodot ole hallinnassa sillä annoksella, joka sinulle on määrätty. Se voi johtua siitä, että tälle lääkkeelle on kehittynyt vasta-aineita.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinä havaitset tai sinua hoitava henkilö havaitsee, että verenvuodot lisääntyvät. Lääkäri voi päättää hoidon muuttamisesta, jos tämä lääke ei enää tehoa.

Alle 1-vuotiaat lapset

Alle vuoden ikäisten lasten verisuonisto ei ole vielä täysin kehittynyt. Jos lapsesi on alle yhden vuoden ikäinen, lääkäri voi määrätä Hemlibraa vain hoidon hyötyjen ja riskien tarkan arvioinnin perusteella.

Muut lääkevalmisteet ja Hemlibra

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Vasta-aineen ohittavien aineiden käyttö Hemlibra-hoidon aikana
 - **Ennen kuin aloitat Hemlibran käytön, keskustele lääkärin kanssa ja noudata tarkoin saamiasi ohjeita siitä, milloin vasta-aineen ohittavaa ainetta käytetään ja minkä suuruisina annoksina ja millaisella hoitoaikataululla sitä pitää käyttää.** Hemlibra lisää veren hyytymistäipumusta. Saatat siksi tarvita pienemmän annoksen vasta-aineen ohittavaa ainetta kuin ennen Hemlibra-hoidon aloittamista.
 - Käytä aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia **vain, jos** muut hoidot eivät ole mahdollisia. Jos aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia on kuitenkin tarpeen käyttää, keskustele lääkärin kanssa, jos koet tarvitsevasi sitä enemmän kuin kokonaisannoksen 50 yksikköä/kg aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia. Lisätietoja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käytöstä Hemlibra-hoidon aikana, ks. kohta 2, Tietoa aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käytössä esiintyneistä mahdollisesti vakavista haittavaikutuksista Hemlibra-hoidon aikana.
 - Fibrinolyysiä estävien lääkkeiden ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n samanaikaisesta käytöstä Hemlibra-hoitoa saaville potilaille on vähän kokemusta. Sinun on kuitenkin hyvä olla tietoinen siitä, että laskimoon annettavien fibrinolyysiä estävien lääkkeiden käyttöön yhdistelmänä aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin tai rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n kanssa saattaa liittyä veritulppien mahdollisuus.

Laboratoriokokeet

Kerro lääkäriille, jos käytät Hemlibraa ennen kuin sinulta otetaan veren hyytymistä mittaavia laboratoriokokeita, koska veressä oleva Hemlibra saattaa häiritä joitakin laboratoriokokeita ja aiheuttaa epätarkkoja tuloksia.

Raskaus ja imetys

- Sinun pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää (raskauden ehkäisyä) Hemlibra-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen Hemlibra-pistoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri arvioi Hemlibra-hoidon hyödyt sinulle lapselle aiheutuvaan riskiin nähden.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Hemlibraa käytetään

Hemlibra on saatavana kertakäyttöisissä injektiopulloissa käyttövalmiina liuoksena, jota ei tarvitse laimentaa. Hemlibra-hoidon aloittaa hemofilian hoitoon perehtynyt lääkäri. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet terveydenhuollon ammattilaiselta, jos olet epävarma.

Pidä hoidosta kirjaa

Aina kun otat Hemlibra-pistoksen, kirjaa lääkkeen nimi ja eränumero muistiin.

Miten paljon Hemlibraa pistetään

Hemlibra-annos riippuu painostasi, joten lääkäri laskee pistettävän annoksen määrän (milligrammoina) ja sitä vastaavan Hemlibra-pistoksen tilavuuden (millilitroina) seuraavasti:

- Hoidon aloitus: Viikot 1–4: Annos on 3 milligrammaa 1 painokiloa kohden pistoksena kerran viikossa.
- Ylläpitohoito: Viikko 5 ja sen jälkeen: Annos on 1,5 milligrammaa 1 painokiloa kohden pistoksena kerran viikossa, 3 milligrammaa 1 painokiloa kohden pistoksena kerran kahdessa viikossa tai 6 milligrammaa 1 painokiloa kohden pistoksena kerran neljässä viikossa.

Päätettäessä siitä, käytetäänkö ylläpitohoitoon annosta 1,5 mg/kg kerran viikossa, 3 mg/kg kerran kahdessa viikossa vai 6 mg/kg kerran neljässä viikossa, pitää keskustella lääkärin ja tarvittaessa sinua hoitavan henkilön kanssa.

Hemlibra-valmisteiden eri pitoisuuksia (30 mg/ml ja 150 mg/ml) **ei saa** yhdistää samaan ruiskuun koostettaessa pistoksena annettavaa kokonaistilavuutta.

Yhdellä kerralla annettavan pistoksen Hemlibra-liuostilavuus ei saa olla suurempi kuin 2 ml.

Miten Hemlibra-hoito annetaan

Jos pistät Hemlibra-pistoksen itse tai jos sinua hoitava henkilö pistää sen sinulle, sinun tai sinua hoitavan henkilön on luettava huolellisesti kohdassa 7 ”Käyttöohjeet” annetut ohjeet ja noudatettava niitä.

- Hemlibra annetaan pistoksena ihon alle.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa, miten Hemlibra pistetään.
- Kun olet saanut opastuksen, osaat pistää lääkkeen kotona itse tai sinua hoitavan henkilön avustamana.
- Jotta saat neulan vietyä oikein ihon alle, purista vapaalla kädellä pistoskohdan puhdistettu iho kevyesti poimulle. Ihon puristaminen poimulle on tärkeää sen varmistamiseksi, että pistät pistoksen ihon alle (rasvakudokseen), mutta et sen syvemmälle (lihakseen). Pistoksen pistäminen lihakseen voi tuntua epämiellyttävältä.
- Valmistele ja pistä pistos ihon alle puhtaissa ja taudinaiheuttajista puhdistetuissa olosuhteissa ns. aseptista tekniikkaa noudattaen. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tästä lisää tietoa.

Mihin Hemlibra pistetään

- Lääkäri näyttää, mihin kehon alueille Hemlibran voi pistää.

- Suositeltuja pistoskohtia ovat vyötärön etupuoli (vatsan alaosa), olkavarren ulkosivu tai reiden etuosa. Pistä pistos vain suositeltuihin kohtiin.
- Pistä pistos aina toiseen suositeltuun kohtaan kuin edellisellä kerralla.
- Älä pistä pistosta alueelle, jonka iho punoittaa tai aristaa tai jolla on mustelmia, kovettumia, luomia tai arpia.
- Hemlibra-hoidon aikana mahdolliset muut ihon alle pistettävät lääkkeet pitää pistää eri alueelle.

Ruiskujen ja neulojen käyttö

- Hemlibran vetämiseksi injektiopullosta ruiskuun ja pistämiseksi ihon alle tarvitet ruiskun, 5 mikrometrin suodattimella varustetun siirtoneulan tai 5 mikrometrin suodattimella varustetun injektiopullon sovittimen ja injektioneulan.
- Tämä pakkaus ei sisällä ruiskuja, suodattimellisia siirtoneuloja tai suodattimellista injektiopullon sovitinta eikä injektioneuloja. Ks. lisätietoja kohdasta 6, Mitä Hemlibra-pistoksen antamiseen tarvittavia tarvikkeita tämä pakkaus ei sisällä.
- Käytä jokaiseen pistokseen uutta injektioneulaa ja varmista, että hävität injektioneulan yhden käyttökerran jälkeen.
- Enintään 1 ml:n Hemlibra-liuosmäärän pistämiseen pitää käyttää 1 ml:n ruiskua.
- Yli 1 ml:n ja enintään 2 ml:n Hemlibra-liuosmäärän pistämiseen pitää käyttää 2–3 ml:n ruiskua.

Käyttö lapsille ja nuorille

Hemlibraa voidaan käyttää nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

- Lapsi voi pistää lääkkeen itse, jos se sopii myös lapsen lääkärille ja vanhemmille tai lasta hoitavalle henkilölle. Lääkkeen pistämistä itse ei suositella, jos lapsi on alle 7-vuotias.

Jos käytät enemmän Hemlibraa kuin sinun pitäisi

Jos pistät enemmän Hemlibraa kuin pitäisi, kerro siitä heti lääkärille, koska sinulla saattaa olla haittavaikutusten, kuten veritulppien, kehittymisen riski. Käytä Hemlibraa juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Jos unohdat pistää Hemlibraa

- Jos unohdat hoitoaikataulun mukaisen pistoksen, pistä unohtunut annos mahdollisimman pian ennen seuraavan hoitoaikataulun mukaisen pistoksen antopäivää. Jatka sitten lääkkeen pistämistä hoitoaikataulun mukaisesti. Älä pistä samana päivänä kahta annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.
- Jos olet epävarma, miten sinun pitää toimia, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Jos lopetat Hemlibran käytön

Älä lopeta Hemlibran käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat Hemlibran käytön, sinulla ei enää ole suojaa verenvuodoilta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käytössä esiintyneet vakavat haittavaikutukset Hemlibra-hoidon aikana

Lopeta Hemlibran ja aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinä itse havaitset tai sinua hoitava henkilö havaitsee sinulla seuraavia oireita:

- **Veren punasolujen tuhoutuminen (tromboottinen mikroangiopatia):**
 - sekavuus, heikotus, käsivarsien ja säärtien turvotus, ihon ja silmien keltaisuus, epämääräinen vatsa- tai selkäkipu, pahoinvointi, oksentelu tai vähentynyt virtsaaminen; nämä voivat olla tromboottisen mikroangiopatian oireita.
- **Veritulpat (tromboembolia):**
 - turvotus, lämmöntunne, kipu tai punoitus; nämä saattavat olla ihon pintaverisuonessa olevan veritulpan oireita
 - päänsärky, kasvojen tunnottomuus, silmäkipu tai silmän turpoaminen tai näkökyvyn häiriöt; nämä voivat olla silmän takana sijaitsevassa verisuonessa olevan veritulpan oireita
 - ihon mustuminen; tämä voi olla vaikea-asteisen ihokudosvaurion oire.

Muita Hemlibran käyttöön liittyviä haittavaikutuksia

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- pistoskohdan reaktio (punoitus, kutina, kipu)
- päänsärky
- nivelkipu.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- kuume
- lihassärky
- ripuli
- kutiseva ihottuma tai nokkosihottuma (urtikaria)
- ihottuma.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- punasolujen tuhoutuminen (tromboottinen mikroangiopatia)
- veritulppa silmän takana sijaitsevassa laskimossa (kavernoottinen sinustromboosi)
- vaikea-asteinen ihokudosvaurio (ihonekroosi)
- veritulppa ihon pinnan läheisyydessä sijaitsevassa laskimossa (pinnallinen tromboflebiitti)
- kasvojen, kielen ja/tai nielun turvotus ja/tai nielemisvaikeudet tai nokkosihottuma. Nämä oireet yhdistettynä hengitysvaikeuksiin voivat viitata angioedeemaan
- tehon menetys tai hoidon heikentynyt vaste
- allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Hemlibran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun valmiste on otettu jääkaapista, avaamattomia injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään 7 vuorokautta. Kun valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä, avaamattomat injektiopullot voidaan laittaa takaisin jääkaappiin. Lääkkeen kokonaissäilytysaika huoneenlämmössä on enintään 7 vuorokautta.

Hävitä injektiopullot, joita on säilytetty huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta tai jotka on altistettu yli 30 °C:n lämpötilalle.

Kun Hemlibra on siirretty injektiopullosta ruiskuun, käytä se heti. Älä laita ruiskussa olevaa liuosta jääkaappiin.

Ennen kuin pistät lääkkeen, tarkista, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuoksen pitää olla väritöntä tai kellertävää. Älä käytä lääkettä, jos se on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia.

Hävitä käyttämättä jäävä liuos asianmukaisesti. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hemlibra sisältää

- Vaikuttava aine on emisitsumabi. Yksi Hemlibra-injektiopullo sisältää 60 mg emisitsumabia (0,4 ml pitoisuutena 150 mg/ml), 105 mg emisitsumabia (0,7 ml pitoisuutena 150 mg/ml), 150 mg emisitsumabia (1 ml pitoisuutena 150 mg/ml) tai 300 mg emisitsumabia (2 ml pitoisuutena 150 mg/ml).
- Muut aineet ovat L-arginiini, L-histidiini, L-asparagiinihappo, poloksameeri 188 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Hemlibra on injektioneste, liuos. Se on väritön tai kellertävä liuos.

Yksi Hemlibra-pakkaus sisältää 1 lasisen injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Mitä Hemlibra-pistoksen antamiseen tarvittavia tarvikkeita tämä pakkaus ei sisällä

Hemlibran vetämiseksi injektiopullosta ruiskuun ja pistämiseksi ihon alle tarvitset ruiskun, suodattimellisen siirtoneulan tai suodattimellisen injektiopullon sovittimen ja injektioneulan (ks. kohta 7 Käyttöohjeet).

Ruiskut

- **1 ml:n ruisku:** Läpinäkyvä polypropeeni- tai polykarbonaattiruisku, jossa Luer-lock-kärki, mitta-asteikko 0,01 ml:n välein.
- **2–3 ml:n ruisku:** Läpinäkyvä polypropeeni- tai polykarbonaattiruisku, jossa Luer-lock-kärki, mitta-asteikko 0,1 ml:n välein.

Huom.: Suodattimellista injektiopullon sovitinta käytettäessä on käytettävä ruiskuja, joissa on LDS-mäntä (pieni kuollut tila).

Siirtovälineet ja neulat

- **Suodattimellinen siirtoneula:** Ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa Luer-lock-liitin, paksuus 18 G, pituus 35 mm (1½"), 5 mikrometrin suodatin ja mieluiten puolitylppä kärki.
- **Suodattimellinen injektiopullon sovitin:** Polypropeenista valmistettu Luer-lock-liitin, johon on integroitu 5 mikrometrin suodatin, joka sopii injektiopulloon, jonka kaulan ulkoläpimitta on 15 mm.
- **Injektioneula:** Ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa Luer-lock-liitin, paksuus 26 G (hyväksyttävät paksuudet 25–27 G), pituus mieluiten 9 mm (3/8") tai enintään 13 mm (½"), mieluiten varustettu turvamekanismilla.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

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

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

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

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, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

7. Käyttöohjeet

Annostelu suodattimellisen siirtoneulan avulla (lääkkeen siirtämiseen injektiopullosta ruiskuun)



Käyttöohjeet
Hemlibra
injektioneeste
Kerta-annoksen sisältävä(t) injektiopullo(t)

On tärkeää, että luet ja ymmärrät käyttöohjeet ennen kuin pistät Hemlibra-pistoksen ja että noudatat niitä. Terveystieteiden ammattilainen opastaa sinulle ennen ensimmäisen Hemlibra-pistoksen pistämistä, miten valmistele, mittaat ja pistät pistoksen. Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Tärkeitä tietoja:

Nämä ohjeet eivät sovellu Hemlibra-valmisteen vetämiseen injektiopullosta injektiopullon sovittimen avulla.

Nämä ohjeet koskevat vain siirtoneulan käyttöä.

- **Älä** pistä pistosta itse äläkä anna toisen pistää sitä, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole opastanut, miten se tapahtuu.
- Varmista, että ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä on nimi Hemlibra.
- Ennen kuin avaat injektiopullon, varmista injektiopullon etiketistä, että lääkkeen vahvuus on oikea sinulle määrätyn annoksen pistämiseksi. Saatat tarvita oikean annoksen pistämiseen useamman kuin yhden injektiopullon.
- Tarkista ulkopakkauksesta ja injektiopullon etiketistä viimeinen käyttöpäivämäärä. **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- **Käytä injektiopulloa vain kerran.** Kun olet pistänyt annoksen, hävitä Hemlibra-injektiopulloon käyttämättä jäänyt liuos. Älä säästä injektiopulloon käyttämättä jäävää lääkettä myöhempää käyttöä varten.
- **Käytä vain lääkärin määräämiä ruiskuja, siirtoneuloja ja injektioneuloja.**
- **Käytä ruiskuja, siirtoneuloja ja injektioneuloja vain kerran. Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, ruiskut ja neulat.**
- Jos sinulle määrätty annos on enemmän kuin 2 ml, sinun pitää pistää useampi kuin yksi Hemlibra-pistos ihon alle. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen saadaksesi ohjeet

pistosten pistämiseen.

- Hemlibra-pistoksen saa pistää vain ihon alle.

Hemlibra-injektiopullojen säilyttäminen:

- Säilytä injektiopullo jääkaapissa (2–8 °C). **Ei saa** jäätyä.
- Pidä injektiopullo alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.
- Kun injektiopullo on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää avaamattomana huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään 7 vuorokautta. Huoneenlämmössä säilytetyt avaamattomat injektiopullot voidaan laittaa takaisin jääkaappiin. Yhteenlaskettu säilytysaika kylmäsäilytyksen ulkopuolella ja huoneenlämmössä ei saa ylittää 7 vuorokautta.
- Hävitä injektiopullot, joita on säilytetty huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta tai jotka ovat olleet yli 30 °C:n lämpötilassa.
- Pidä injektiopullot poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Ota injektiopullo pois jääkaapista 15 minuuttia ennen käyttöä ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (alle 30 °C) ennen kuin valmistelet pistoksen.
- Injektiopulloa **ei saa** ravistaa.

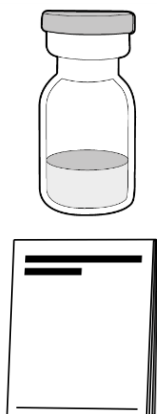
Neulojen ja ruiskujen säilyttäminen:

- Säilytä siirtoneula, injektioneula ja ruisku kuivassa paikassa.
- Pidä siirtoneula, injektioneula ja ruisku poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Lääkkeen ja tarvikkeiden tarkistaminen:

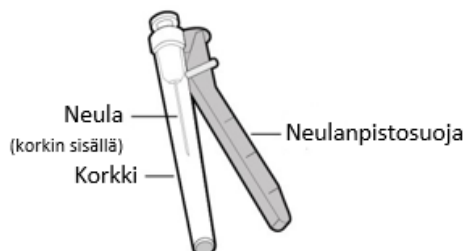
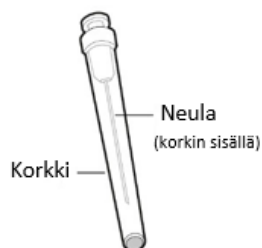
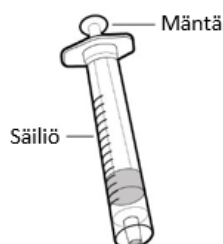
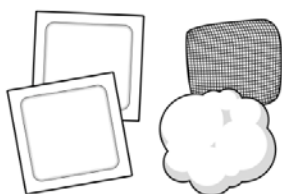
- Ota kaikki seuraavassa luetellut tarvikkeet esille valmistellaksesi ja pistääksesi pistoksen.
- **Tarkista** ulkokotelosta, injektiopullon etiketistä ja jäljempänä mainituista tarvikkeista viimeinen käyttöpäivämäärä. **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- **Älä** käytä injektiopulloa, jos
 - lääke on sameaa tai värjäytynyttä
 - lääkkeessä on hiukkasia
 - tulpan suojakorkki puuttuu.
- Tarkista, etteivät tarvikkeet ole vahingoittuneet. Jos tarvikkeet näyttävät vaurioituneilta tai jos ne ovat pudonneet, älä käytä niitä.
- Aseta tarvikkeet puhtaalle, hyvin valaistulle työskentelyalustalle.

Pakkaus sisältää:



- **Lääkkeen sisältävän injektiopullon**
- **Hemlibran käyttöohjeet**

Pakkaus ei sisällä:



- **Desinfiointipyyhkeet**
Huom.: Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, sinun on pyyhittävä jokainen injektiopullo uudella desinfiointipyyhkeellä.
- **Sideharsotaitos**
- **Pumpulituppo**
- **Ruisku**
- Enintään 1 ml:n liuosmäärän pistämiseen käytetään **1 ml:n ruiskua**.
- 1–2 ml:n liuosmäärän pistämiseen käytetään **2 ml:n tai 3 ml:n ruiskua**.
- **Huom.:** Enintään 1 ml:n annoksiin **ei saa** käyttää 2 ml:n tai 3 ml:n ruiskua.
- **18G:n 5 mikrometrin suodattimella varustettu siirtoneula**
Huom.: Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, sinun on käytettävä jokaisen injektiopullon yhteydessä uutta siirtoneulaa.
- **Älä** käytä siirtoneulaa lääkkeen pistämiseen.
- Turvamekanismilla varustettu injektioneula (käytetään lääkkeen pistämiseen).
- **Älä** käytä injektioneulaa lääkkeen vetämiseen injektiopullosta.



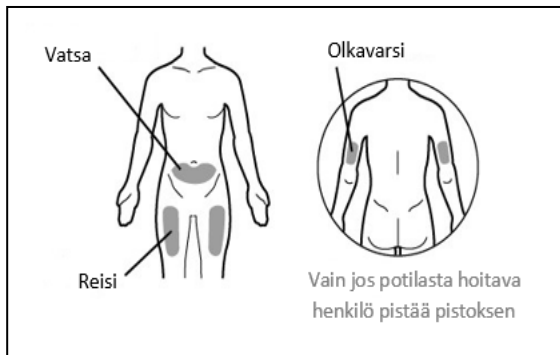
- **Terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jätteastia**

Valmistautuminen:



- Anna injektiopullon/injektiopullojen lämmetä ennen käyttöä huoneenlämpöiseksi noin 15 minuutin ajan puhtaalla, tasaisella alustalla poissa suorasta auringonvalosta.
- **Älä** yritä lämmittää injektiopulloa millään muulla tavoin.
- **Pese kädet** hyvin vedellä ja saippualla.

Valitse ja valmistele pistoskohta:



- Puhdista valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.
- Anna ihon kuivua noin 10 sekunnin ajan.
- **Älä** kosketa, tuuleta äläkä puhalla puhdistettua aluetta ennen pistoksen pistämistä.

Voit pistää pistoksen

- reiteen (etuosaan ja keskelle)
- mahan alueelle (vatsaan) vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta
- olkavarren ulkosivulle (vain jos sinua hoitava henkilö pistää pistoksen).
- Sinun pitää pistää pistos aina eri kohtaan, vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle edellisellä kerralla käyttämästäsi alueesta.
- **Älä** pistä pistosta alueelle, jota vyö tai vaatteiden vyötärönauha voi ärsyttää.
- **Älä** pistä luomiin, arpiin, mustelmiin äläkä alueille, joilla iho aristaa tai punoittaa tai on kovettunut tai rikkoutunut.

Ruiskun valmistelu pistosta varten:

- Kun ruisku on täytetty lääkkeellä, pistos on annettava heti.
- Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, ruiskussa oleva lääke on pistettävä ihon alle 5 minuutin kuluessa.
- **Älä** kosketa paljasta neulaa äläkä aseta sitä millekään alustalle sen jälkeen, kun suojakorkki on poistettu.
- **Älä** käytä ruiskua, jos neula koskettaa johonkin.

Tärkeää tietoa pistoksen jälkeen:

- Jos näet pistoskohdassa veripisaroita, voit painaa pistoskohtaa steriilillä pumpulitupolla tai harsotaitoksella vähintään 10 sekunnin ajan, kunnes verenvuoto on tyrehtynyt.
- Jos sinulla on mustelma (verenvuotoa pienellä alueella ihon alla), voit painaa kohtaa kevyesti kylmäpakkauksella. Jos verenvuoto ei tyrehy, ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.
- **Älä** hiero pistoskohtaa pistoksen antamisen jälkeen.

Lääkkeen ja tarvikkeiden hävittäminen:

Tärkeää: Pidä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta.

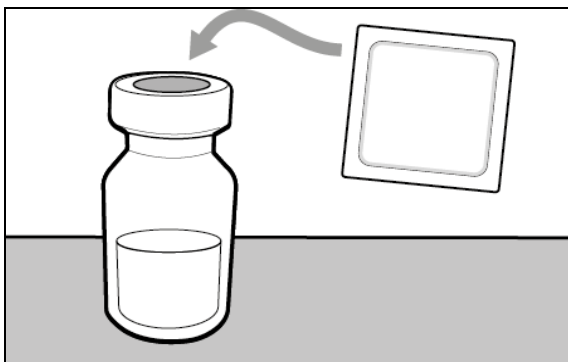
- **Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, neulat ja ruiskut laittamalla ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.** Laita käytetyt neulat ja ruiskut terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan heti käytön jälkeen. **Älä** hävitä irrallisia suojakorkkeja, injektiopulloja, neuloja ja ruiskuja talousjätteen mukana.
- Jos sinulla ei ole terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa, voit käyttää talousjätteelle tarkoitettua jäteastiaa, joka on
 - valmistettu kulutusta kestävästä muovista
 - suljettavissa tiiviisti pistot ja viillot kestäväällä kannella siten, että terävä ja viiltävä jäte pysyy astian sisällä
 - käytössä vakaa
 - vuotamaton
 - merkitty asianmukaisesti vaaraa aiheuttavaa jätettä koskevin varoituksin.
- Kun terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia on lähes täynnä, noudata paikallisia ohjeita terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastian oikeasta hävitystavasta.
- **Älä** hävitä käytettyä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa talousjätteen mukana, paitsi jos se on paikallisten ohjeistojen mukaan sallittua. **Älä** kierrätä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa.

1. VALMISTELUT

Vaihe 1. Poista injektiopullon korkki ja puhdista tulpan pinta

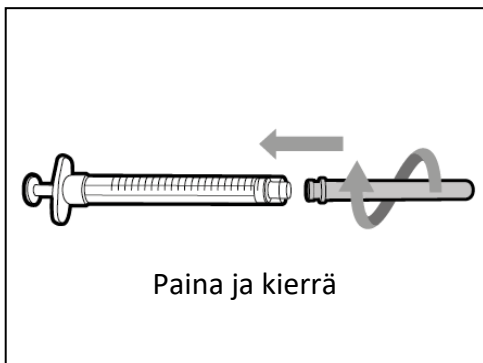


- Poista injektiopullosta/injektiopulloista korkki.
- Hävitä injektiopullon korkki/korkit laittamalla se/ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

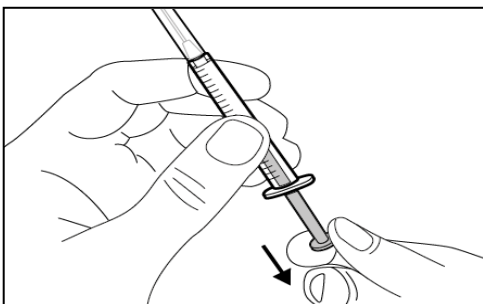


- Puhdista injektiopullon tulpan/tulppien pinta desinfiointipyyhkeellä.

Vaihe 2. Kiinnitä ruiskuun suodattimellinen siirtoneula

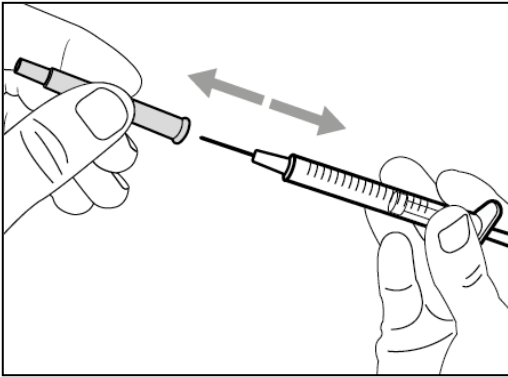


- **Paina ja kierrä suodattimellista siirtoneulaa myötöpäivään**, kunnes se on täysin kiinnittynyt ruiskuun.



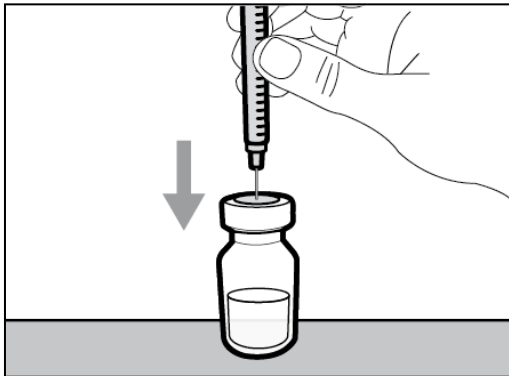
- Vedä mäntää hitaasti ulospäin ja vedä ruiskuun ilmaa määrä, joka vastaa sinulle määrättyä annosta.

Vaihe 3. Poista siirtoneulan suojakorkki

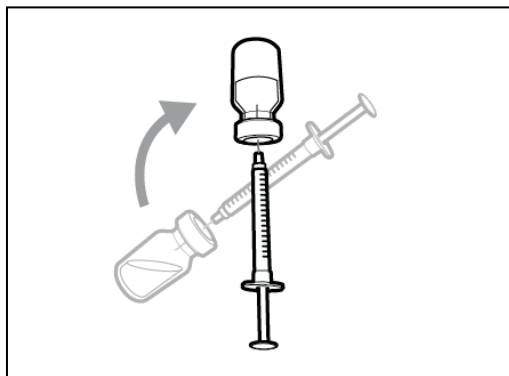


- Pitele ruiskua sen säiliöstä siten, että siirtoneula osoittaa ylöspäin.
- Vedä siirtoneulan suojakorkki varovasti suoraan irti pois päin omasta kehostasi. **Älä hävitä suojakorkkia. Aseta siirtoneulan suojakorkki puhtaalle, tasaiselle alustalle.** Tarvitset siirtoneulan suojakorkkia vielä sen jälkeen, kun olet siirtänyt lääkkeen ruiskuun.
- Kun suojakorkki on poistettu, **älä** kosketa neulan kärkeä äläkä aseta sitä millekään alustalle sen jälkeen.

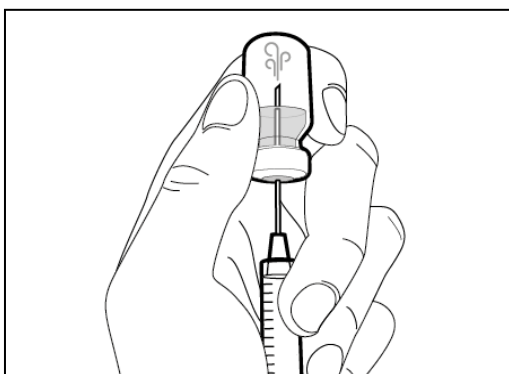
Vaihe 4. Ruiskuta ilma injektiopulloon



- Pidä injektiopullo tasaisella työskentelyalustalla ja työnnä ruiskuun kiinnitetty siirtoneula suoraan alaspäin injektiopullon tulpan keskikohtaan.

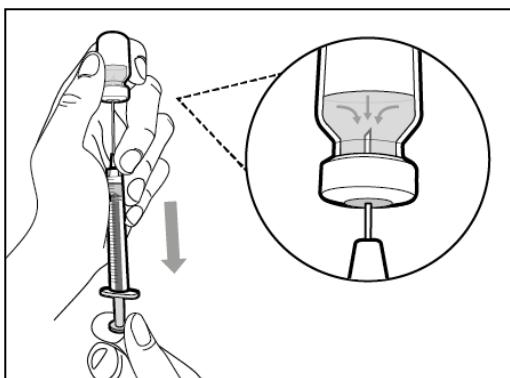


- Pidä neula injektiopullossa ja käännä injektiopullo ylösalaisin.



- Kun neula osoittaa ylöspäin, paina mäntää ruiskuttaaksesi ruiskussa olevan ilman **lääkkeen yläpuolelle.**
- Pidä sormi sisään painetulla ruiskun männällä.
- **Älä** ruiskuta ilmaa lääkkeeseen, koska se voi aiheuttaa ilmakuplien tai vaahdon muodostumista lääkkeeseen.

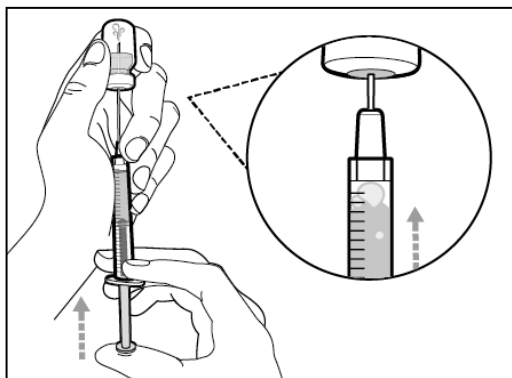
Vaihe 5. Siirrä lääke ruiskuun



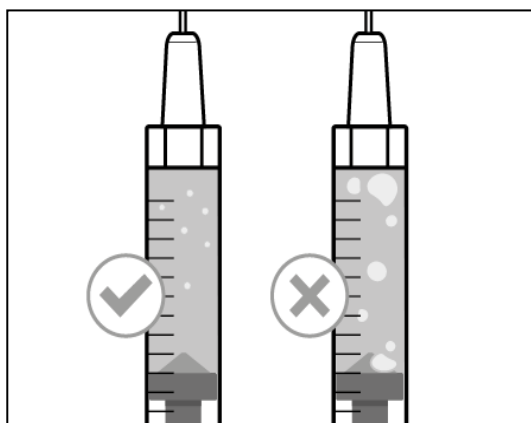
- Liu'uta neulankärkeä alaspäin niin, että se on **lääkeliuoksessa**.
- Pidä ruiskua ylöspäin osoittaen ja vedä mäntää hitaasti ulospäin siten, että **täytät ruiskuun** enemmän **lääkettä** kuin tarvitset sinulle määrättyyn annokseen.
- **Pidä männästä tukevasti kiinni** sen varmistamiseksi, ettei mäntä vetäydy takaisin sisään.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.

Tärkeää: Jos sinulle määrätty annos on suurempi kuin injektiopullon sisältämä Hemlibra-lääkemäärä, **vedä kaikki lääke ruiskuun** ja siirry sitten kohtaan **Injektiopullojen yhdistäminen**.

Vaihe 6. Poista ilmakuplat



- Pidä neula injektiopullossa ja tarkista, onko ruiskussa suuria ilmakuplia. Suuret ilmakuplat voivat vähentää saamaasi lääkemäärää.



- **Poista suuret ilmakuplat naputtelemalla** ruiskun säiliötä varovasti sormilla, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Siirrä neulan kärki **lääkeliuoksen yläpuolelle** ja paina mäntää hitaasti sisäänpäin, jotta ilmakuplat poistuvat ruiskusta.
- Jos ruiskussa on nyt sinulle määrättyä annosta vastaava määrä lääkettä tai vähemmän, siirrä neulan kärki **lääkeliuokseen** ja vedä mäntää hitaasti ulospäin, kunnes ruiskussa on **enemmän** lääkeluosta kuin **sinulle määrättyä annosta** vastaava määrä.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.
- Toista edellä olevia vaiheita, kunnes olet poistanut suuret ilmakuplat.

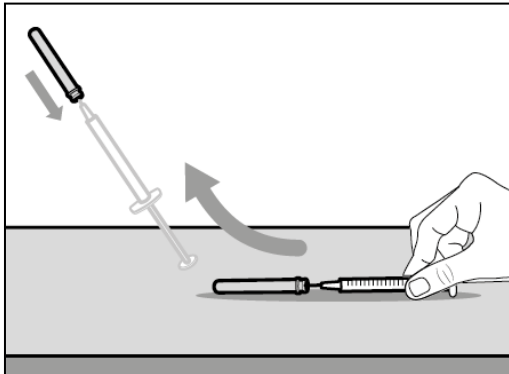
Huom.: Varmista ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä, että ruiskussa on riittävästi lääkeluosta annoksen antamiseen. Jos et saa kaikkea lääkettä injektiopullosta, käännä injektiopullo oikeinpäin, jotta saat lopun lääkkeen vedettyä ruiskuun.



Älä käytä siirtoneulaa lääkkeen pistämiseen, koska siitä voi aiheutua kipua ja verenvuotoa.

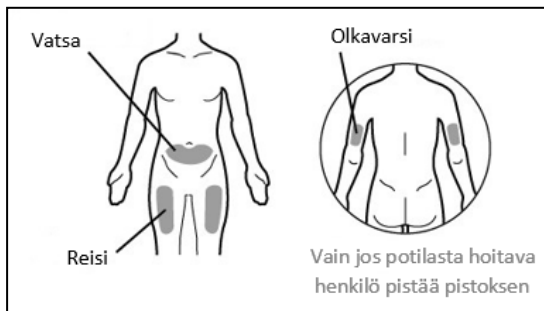
2. PISTOKSEN OTTAMINEN

Vaihe 7. Kiinnitä suojakorkki takaisin siirtoneulaan



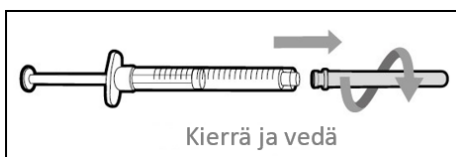
- Poista ruisku ja siirtoneula injektiopullosta.
- **Liu'uta** siirtoneula **toisella kädellä** suojakorkkiin ja **poimi se** neulan suojaksi.
- Kun neula on suojakorkin suojaama, kiinnitä suojakorkki kokonaan painamalla sitä ruiskuun päin **yhdellä kädellä**, jotta et vahingossa vahingoita itseäsi neulalla.

Vaihe 8. Puhdista pistoskohta



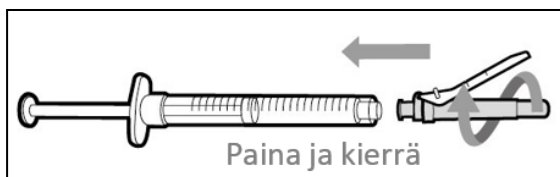
- Valitse pistoskohta ja **puhdist**a se desinfiointipyyhkeellä.

Vaihe 9. Irrota käytetty siirtoneula ruiskusta



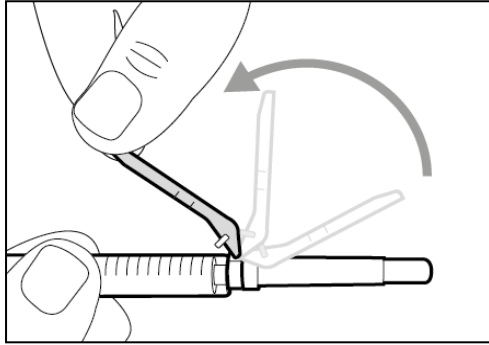
- Irrota käytetty siirtoneula ruiskusta kiertämällä sitä vastapäivään ja vetämällä kevyesti.
- Hävitä käytetty siirtoneula laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jätteastiaan.

Vaihe 10. Kiinnitä injektioneula ruiskuun



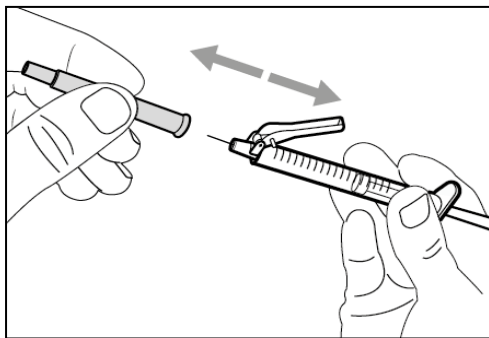
- Paina ja kierrä injektioneulaa myötäpäivään, kunnes se on täysin kiinnittynyt ruiskuun.

Vaihe 11. Käännä neulanpistosuojaa



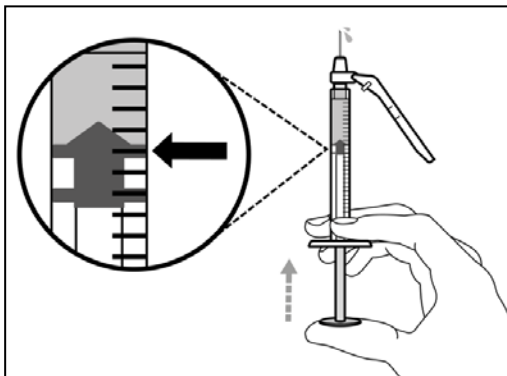
- Käännä neulanpistosuoja pois neulasta ruiskun säiliötä **kohden**.

Vaihe 12. Poista injektioneulan suojakorkki



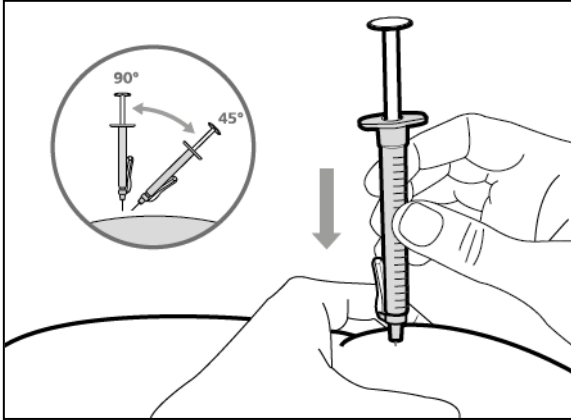
- Vedä injektioneulan suojakorkkia **varovasti suoraan** ruiskusta poispäin.
- Hävitä suojakorkki laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.
- Älä kosketa neulan kärkeä äläkä anna sen koskettaa mihinkään pintaan.
- Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, ruiskussa oleva lääke on pistettävä 5 minuutin kuluessa.

Vaihe 13. Sääda mäntä määrätyn annoksen kohdalle



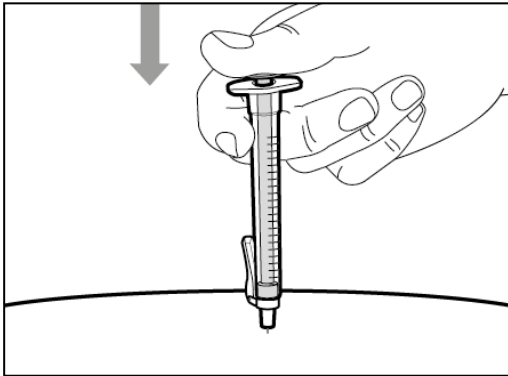
- Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja paina mäntää hitaasti sinulle määrättyä annosta osoittavan merkin kohdalle.
- **Tarkista annos.** Varmista, että männän yläreuna asettuu ruiskussa olevan, sinulle määrättyä annosta vastaavan annosmerkin kohdalle.

Vaihe 14. Pistäminen ihon alle



- Purista valitsemasi pistoskohta poimulle ja työnnä neula napakalla, nopealla liikkeellä ihopoimuun **45–90° kulmassa**. Kun työnnät neulan ihopoimuun, **älä** pidä kiinni männästä äläkä paina määntää.
- Pidä ruisku samassa asennossa ja päästä ote pistoskohdassa poimulle puristetusta ihosta.

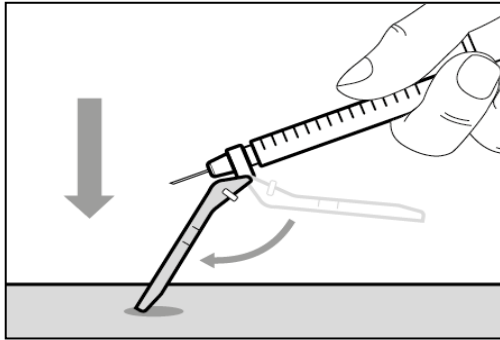
Vaihe 15. Ruiskuta lääke



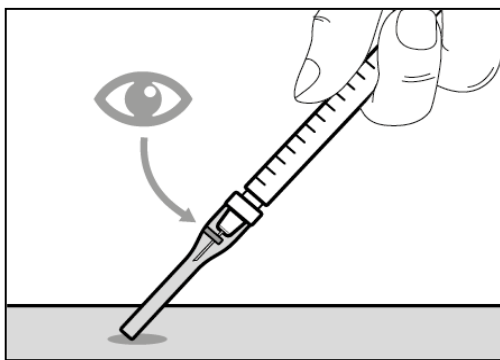
- Ruiskuta kaikki lääke hitaasti painamalla mäntä varovasti kokonaan alas.
- Vedä neula ja ruisku pois pistoskohdasta samassa kulmassa, jossa työnsit neulan ihon alle.

3. HÄVITTÄMINEN

Vaihe 16. Suojaa neula neulanpistosuojalla

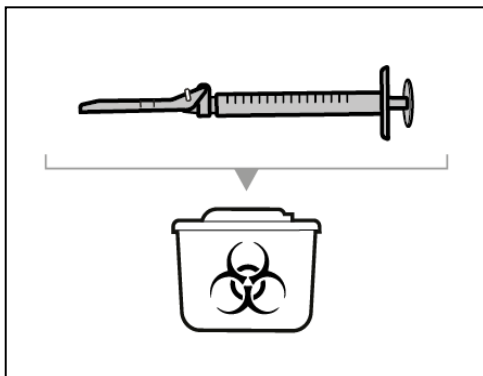


- Käännä neulanpistosuojaa 90° ruiskun säiliöstä pois päin.
- **Pidä ruiskua toisessa kädessä, paina neulanpistosuojaa alaspäin** tasaista alustaa vasten napakalla, nopealla liikkeellä, kunnes kuulet naksahduksen.



- Jos et kuule naksahdusta, varmista, että neula on kokonaan neulanpistosuojan suojaama.
- Pidä sormesi aina neulanpistosuojan takana ja poissa neulasta.
- **Älä** irrota injektioneulaa.

Vaihe 17. Hävitä ruisku ja neula

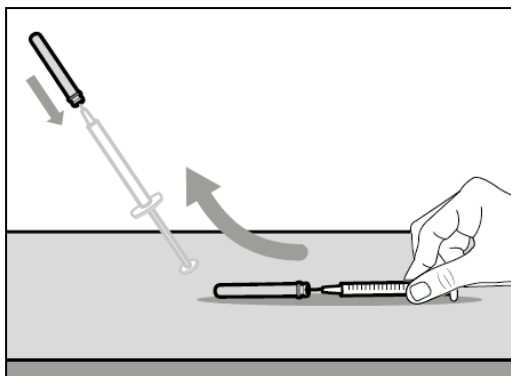


- Laita käytetyt neulat ja ruiskut heti käytön jälkeen terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan. Ks. lisätietoja kohdasta Lääkkeen ja tarvikkeiden hävittäminen.
- **Älä** yritä irrottaa käytettyä injektioneulaa käytetystä ruiskusta.
- **Älä** kiinnitä suojakorkkia takaisin injektioneulaan.
- **Tärkeää:** Pidä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta.
- Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, neulat ja ruiskut laittamalla ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Injektiopullojen yhdistäminen

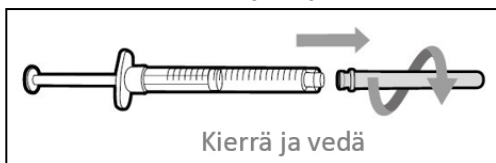
Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, noudata seuraavia vaiheita, kun olet vetänyt ensimmäisen injektiopullon sisällön ruiskuun vaiheessa 5 kuvatulla tavalla. Jokaisen injektiopullon yhteydessä on käytettävä uutta siirtoneulaa.

Vaihe A. Kiinnitä suojakorkki takaisin siirtoneulaan



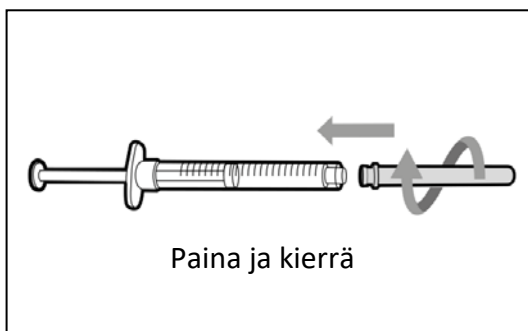
- Irrota ruisku ja siirtoneula injektiopullosta.
- **Liu'uta** siirtoneula **toisella kädellä** suojakorkkiin ja **poimi se** neulan suojaksi.
- Kun neula on suojakorkin suojaama, kiinnitä suojakorkki kokonaan painamalla sitä ruiskuun päin **yhellä kädellä**, jotta et vahingossa vahingoita itseäsi neulalla.

Vaihe B. Irrota käytetty siirtoneula ruiskusta



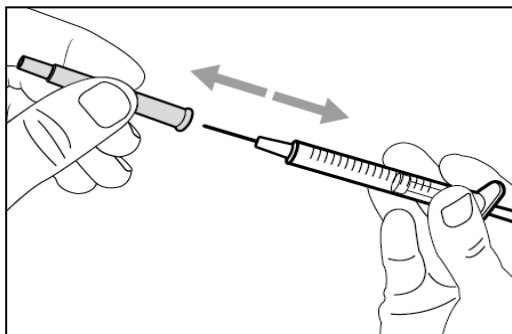
- Irrota käytetty siirtoneula ruiskusta kiertämällä sitä vastapäivään ja vetämällä kevyesti.
- Hävitä käytetty siirtoneula laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Vaihe C. Kiinnitä ruiskuun uusi suodattimellinen siirtoneula



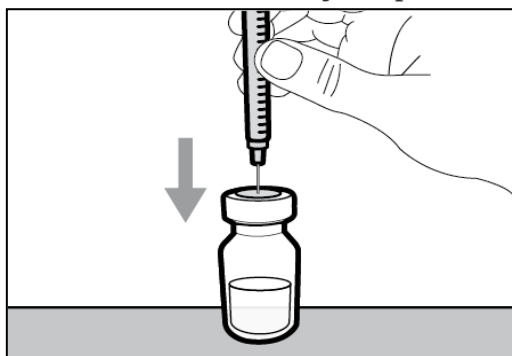
- Paina ja kierrä uutta siirtoneulaa myötäpäivään samaan ruiskuun, kunnes neula on täysin kiinnittynyt.
- Vedä mäntää hitaasti ulospäin ja vedä ruiskuun hieman ilmaa.

Vaihe D. Poista siirtoneulan suojakorkki

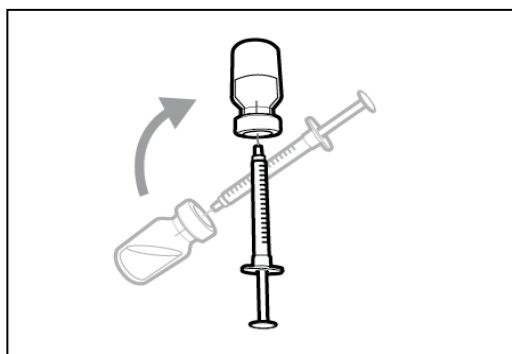


- Pitele ruiskua sen säiliöstä siten, että siirtoneula osoittaa ylöspäin.
- Vedä siirtoneulan suojakorkki varovasti suoraan irti pois päin omasta kehostasi. **Älä hävitä suojakorkkia.** Tarvitset siirtoneulan suojakorkkia vielä sen jälkeen, kun olet siirtänyt lääkkeen ruiskuun.
- **Älä** kosketa neulan kärkeä.

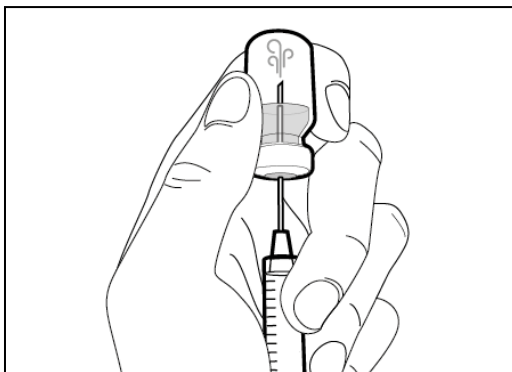
Vaihe E. Ruiskuta ilma injektiopulloon



- Pidä uusi injektiopullo tasaisella työskentelyalustalla ja työnnä ruiskuun kiinnitetty uusi siirtoneula suoraan alaspäin injektiopullon tulpan keskikohtaan.

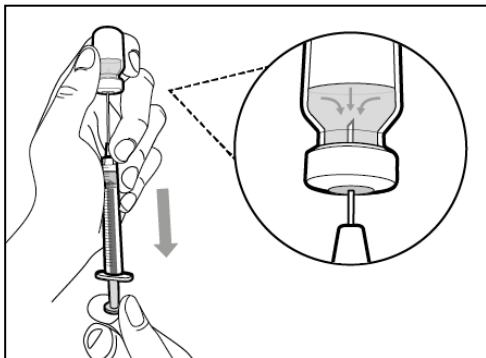


- Pidä siirtoneula injektiopullossa, ja käännä injektiopullo ylösalaisin.



- Kun neula osoittaa ylöspäin, paina mäntää ruiskuttaaksesi ruiskussa olevan ilman **lääkkeen yläpuolelle.**
- Pidä sormi sisään painetulla ruiskun männällä.
- **Älä** ruiskuta ilmaa lääkkeeseen, koska se voi aiheuttaa ilmakuplien tai vaahdon muodostumista lääkkeeseen.

Vaihe F. Siirrä lääke ruiskuun



- Liu'uta neulankärkeä alaspäin niin, että se on **lääkeliuoksessa**.
- Pidä ruiskua ylöspäin osoittaen ja vedä mäntää hitaasti ulospäin siten, että **täytät ruiskuun** enemmän **lääkettä** kuin tarvitset sinulle määrättyyn annokseen.
- **Pidä männästä tukevasti kiinni** sen varmistamiseksi, ettei mäntä vetäydy takaisin sisään.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.

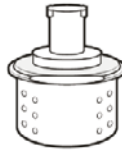
Huom.: Varmista ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä, että ruiskussa on riittävästi lääkeluosta annoksen antamiseen. Jos et saa kaikkea lääkettä injektiopullosta, käännä injektiopullo oikeinpäin, jotta saat lopun lääkkeen vedettyä ruiskuun.



Älä käytä siirtoneulaa lääkkeen pistämiseen, koska siitä voi aiheutua kipua ja verenvuotoa.

Toista vaiheet A–F jokaisen lisäinjektiopullon kohdalla, kunnes sinulla on enemmän lääkettä kuin tarvitset sinulle määrättyä annosta varten. Kun olet saanut tämän tehdyksi, pidä siirtoneula edelleen injektiopulloon työnnettynä ja palaa vaiheeseen 6 ”Poista ilmakuplat”. Jatka tästä vaiheesta eteenpäin.

Annostelu suodattimellisen injektiopullon sovittimen avulla (lääkkeen siirtämiseen injektiopullostas ruiskuun)



Käyttöohjeet
Hemlibra
injektioneste
Kerta-annoksen sisältävä(t) injektiopullo(t)

On tärkeää, että luet ja ymmärrät käyttöohjeet ennen kuin pistät Hemlibra-pistoksen ja että noudatat niitä. Terveydenhuollon ammattilainen opastaa sinulle ennen ensimmäisen Hemlibra-pistoksen pistämistä, miten valmistelet, mittaat ja pistät pistoksen. Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Tärkeitä tietoja:

Nämä ohjeet eivät sovellu Hemlibra-valmisteen vetämiseen injektiopullostas siirtoneulan avulla. Nämä ohjeet koskevat vain injektiopullon sovittimen käyttöä.

- **Älä** pistä pistosta itse äläkä anna toisen pistää sitä, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole opastanut, miten se tapahtuu.
- Varmista, että ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä on nimi Hemlibra.
- Ennen kuin avaat injektiopullon, varmista injektiopullon etiketistä, että lääkkeen vahvuus on oikea sinulle määrätyn annoksen pistämiseksi. Saatat tarvita oikean annoksen pistämiseen useamman kuin yhden injektiopullon.
- Tarkista ulkopakkauksesta ja injektiopullon etiketistä viimeinen käyttöpäivämäärä. **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- **Käytä injektiopullosa vain kerran.** Kun olet pistänyt annoksen, hävitä Hemlibra-injektiopullosa käyttämättä jäänyt liuos. **Älä** säästä injektiopullosa käyttämättä jäävää lääkettä myöhempää käyttöä varten.
- **Käytä vain lääkärin määräämiä ruiskuja, injektiopullon sovittimia ja injektioneuloja.**
- **Käytä ruiskuja, injektiopullon sovittimia ja injektioneuloja vain kerran. Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, injektiopullon sovittimet, ruiskut ja neulat.**
- Jos sinulle määrätty annos on enemmän kuin 2 ml, sinun pitää pistää useampi kuin yksi Hemlibra-pistos ihon alle. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen saadaksesi ohjeet pistosten pistämiseen.
- Hemlibra-pistoksen saa pistää vain ihon alle.

Hemlibra-injektiopullojen säilyttäminen:

- Säilytä injektiopullo jääkaapissa (2–8 °C). **Ei saa** jäätyä.
- Pidä injektiopullo alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.
- Kun injektiopullo on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää avaamattomana huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään 7 vuorokautta. Huoneenlämmössä säilytetyt avaamattomat injektiopullot voidaan laittaa takaisin jääkaappiin. Yhteenlaskettu säilytysaika kylmäsäilytyksen ulkopuolella ja huoneenlämmössä ei saa ylittää 7 vuorokautta.
- Hävitä injektiopullot, joita on säilytetty huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta tai jotka ovat olleet yli 30 °C:n lämpötilassa.
- Pidä injektiopullot poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Ota injektiopullo pois jääkaapista 15 minuuttia ennen käyttöä ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (alle 30 °C) ennen kuin valmistelet pistoksen.
- Injektiopulloa **ei saa** ravistaa.

Injektiopullon sovittimien, neulojen ja ruiskujen säilyttäminen:

- Säilytä injektiopullon sovitin, injektioneula ja ruisku kuivassa paikassa.
- Pidä injektiopullon sovitin, injektioneula ja ruisku poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Lääkkeen ja tarvikkeiden tarkistaminen:

- Ota kaikki seuraavassa luetellut tarvikkeet esille valmistellaksesi ja pistääksesi pistoksen.
- **Tarkista** ulkokotelosta, injektiopullon etiketistä ja jäljempänä mainituista tarvikkeista viimeinen käyttöpäivämäärä. **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- **Älä** käytä injektiopulloa, jos
 - lääke on sameaa tai värjäytynyttä
 - lääkkeessä on hiukkasia
 - tulpan suojakorkki puuttuu.
- Tarkista, etteivät tarvikkeet ole vahingoittuneet. Jos tarvikkeet näyttävät vaurioituneilta tai jos ne ovat pudonneet, **älä** käytä niitä.
- Aseta tarvikkeet puhtaalle, hyvin valaistulle työskentelyalustalle.

Pakkaus sisältää:

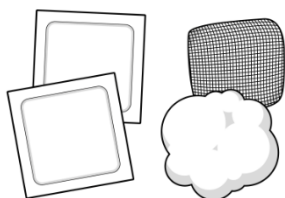


- **Lääkkeen sisältävän injektiopullon**



- **Hemlibran käyttöohjeet**

Pakkaus ei sisällä:



- **Desinfiointipyyhkeet**

Huom.: Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, sinun on pyyhittävä jokainen injektiopullo uudella desinfiointipyyhkeellä.

- **Sideharsotaitos**
- **Pumpulituppo**



- **Suodattimellinen injektiopullon sovitin**
(kiinnitetään injektiopullon päälle).

Huom.: Käytettäväksi lääkkeen vetämiseen injektiopullosta ruiskuun. Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, sinun on käytettävä jokaisen injektiopullon yhteydessä uutta injektiopullon sovittinta.

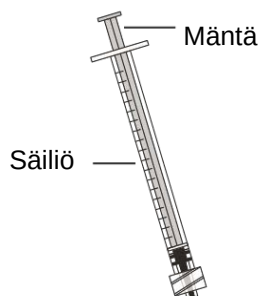
⚠ Älä työnnä injektioneulaa injektiopullon sovittimeen.

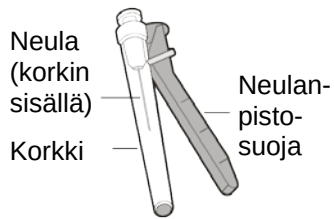
- **Ruisku, jossa on LDS-mäntä (pieni kuollut tila)**

Tärkeää:

- Enintään 1 ml:n liuosmäärän pistämiseen käytetään **1 ml:n LDS-ruiskua**.
- Yli 1 ml:n liuosmäärän pistämiseen käytetään **2 tai 3 ml:n LDS-ruiskuja**.

Huom.: Enintään 1 ml:n annoksiin **ei saa** käyttää 2 tai 3 ml:n LDS-ruiskuja.



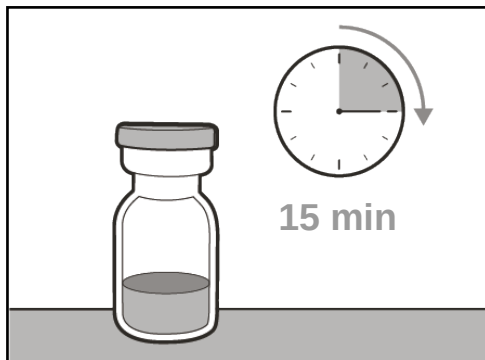


- Turvamekanismilla varustettu injektioneula (käytetään lääkkeen pistämiseen).
- **Älä** työnnä injektioneulaa injektiopullon sovittimeen äläkä käytä injektioneulaa lääkkeen vetämiseen injektiopullosta.



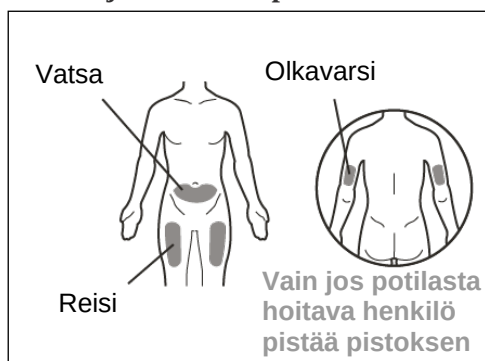
- **Terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jätteastia**

Valmistautuminen:



- Anna injektiopullon/injektiopullojen lämmetä ennen käyttöä huoneenlämpöiseksi noin 15 minuutin ajan puhtaalla, tasaisella alustalla poissa suorasta auringonvalosta.
- **Älä** yritä lämmittää injektiopulloa millään muulla tavoin.
- **Pese kädet** hyvin vedellä ja saippualla.

Valitse ja valmistele pistoskohta:



- Puhdista valitsemasi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.
- Anna ihon kuivua noin 10 sekunnin ajan.
- **Älä** kosketa, tuuleta äläkä puhalla puhdistettua aluetta ennen pistoksen pistämistä.

Voit pistää pistoksen

- reiteen (etuosaan ja keskelle)
- mahan alueelle (vatsaan) vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta
- olkavarren ulkosivulle (vain jos sinua hoitava henkilö pistää pistoksen).
- Sinun pitää pistää pistos aina eri kohtaan, vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle edellisellä kerralla käyttämästäsi alueesta.
- **Älä** pistä pistosta alueelle, jota vyö tai vaatteiden vyötärönauha voi ärsyttää.
- **Älä** pistä luomiin, arpiin, mustelmiin äläkä alueille, joilla iho aristaa tai punoittaa tai on kovettunut tai rikkoutunut.

Ruiskun valmistelu pistosta varten:

- Kun ruisku on täytetty lääkkeellä, pistos on annettava heti.
- Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, ruiskussa oleva lääke on pistettävä ihon alle 5 minuutin kuluessa.
- **Älä** kosketa paljasta neulaa äläkä aseta sitä millekään alustalle sen jälkeen, kun suojakorkki on poistettu.
- **Älä** käytä ruiskua, jos neula koskettaa johonkin.

Tärkeää tietoa pistoksen jälkeen:

- **Jos näet pistoskohdassa veripisaroita, voit painaa pistoskohtaa steriilillä pumpulitupolla tai harsotaitoksella vähintään 10 sekunnin ajan, kunnes verenvuoto on tyrehtynyt.**
- Jos sinulla on mustelma (verenvuotoa pienellä alueella ihon alla), voit painaa kohtaa kevyesti kylmäpakkauksella. Jos verenvuoto ei tyrehy, ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.
- **Älä** hiero pistoskohtaa pistoksen antamisen jälkeen.

Lääkkeen ja tarvikkeiden hävittäminen:

Tärkeää: Pidä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta.

- **Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, injektiopullon sovittimet, neulat ja ruiskut laittamalla ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.**
- Laita käytetyt injektiopullon sovittimet, neulat ja ruiskut heti käytön jälkeen terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan. **Älä** hävitä irrallisia suojakorkkeja, injektiopulloja, neuloja ja ruiskuja talousjätteen mukana.
- Jos sinulla ei ole terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa, voit käyttää talousjätteelle tarkoitettua jäteastiaa, joka on
 - valmistettu kulutusta kestävästä muovista
 - suljettavissa tiiviisti pistot ja viillot kestäväällä kannella siten, että terävä ja viiltävä jäte pysyy astian sisällä
 - käytössä vakaa
 - vuotamaton
 - merkitty asianmukaisesti vaaraa aiheuttavaa jätettä koskevin varoituksin.

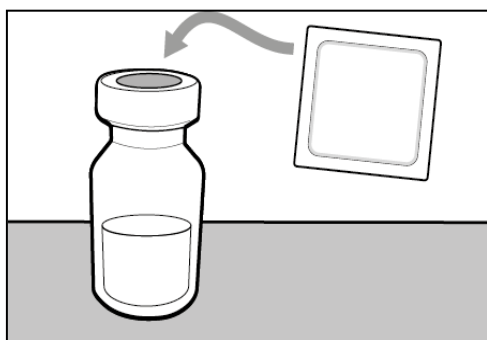
- Kun terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia on lähes täynnä, noudata paikallisia ohjeita terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitetun jäteastian oikeasta hävitystavasta.
- **Älä** hävitä käytettyä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa talousjätteen mukana, paitsi jos se on paikallisten ohjeistojen mukaan sallittua. **Älä** kierrätä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettua jäteastiaa.

1. VALMISTELUT

Vaihe 1. Poista injektiopullon korkki ja puhdista tulpan pinta

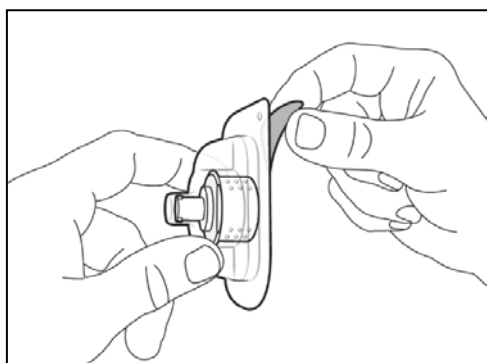


- Poista injektiopullosta/injektiopulloista korkki.
- Hävitä injektiopullon korkki/korkit laittamalla se/ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

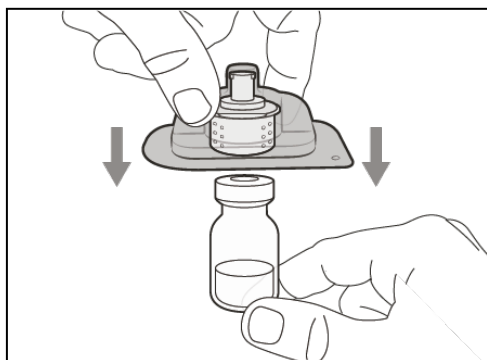


- Puhdista injektiopullon tulpan/tulppien pinta desinfiointipyyhkeellä.

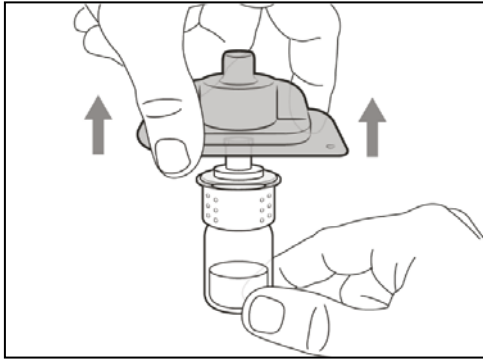
Vaihe 2. Kiinnitä injektiopullon sovitin injektiopulloon



- Vedä läpipainopakkauksen tausta irti.
- ⚠ **Älä** poista injektiopullon sovitinta kirkkaasta muovisesta läpipainopakkauksesta.

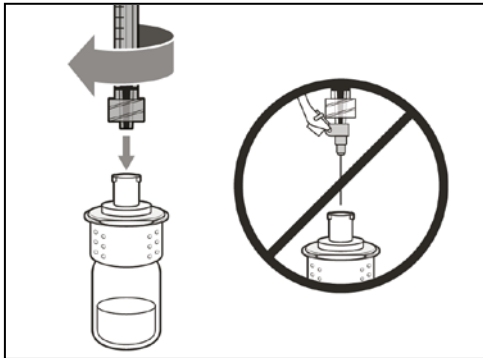


- Paina muovisessa läpipainopakkauksessa olevaa injektiopullon sovitinta voimakkaasti injektiopullon päälle, kunnes kuulet **naksahduksen**.



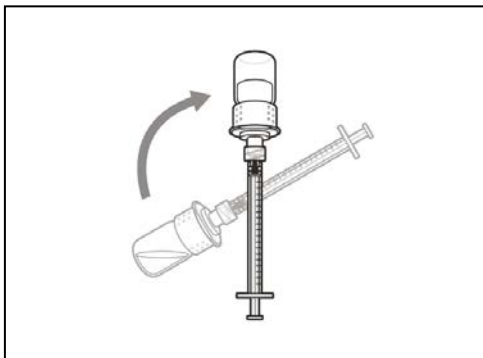
- Irrota muovinen läpipainopakkaus ja hävitä se.
- **Älä** kosketa injektiopullon sovittimen kärkeen.

Vaihe 3. Kiinnitä ruisku injektiopullon sovittimeen

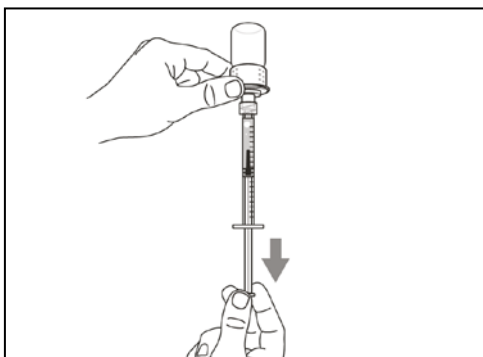


- **Irrota ruiskun korkki** (tarvittaessa).
- **Paina ja kierrä ruiskua myötäpäivään** injektiopullon sovittimen päälle, kunnes se on kiinnittynyt täysin.
- **Älä** työnnä injektioneulaa injektiopullon sovittimeen.

Vaihe 4. Siirrä lääke ruiskuun



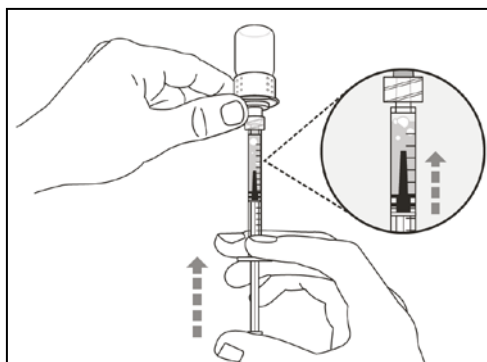
- Pidä injektiopullon sovitin ruiskuun kiinnitettynä ja käännä injektiopullo ylösalaisin.



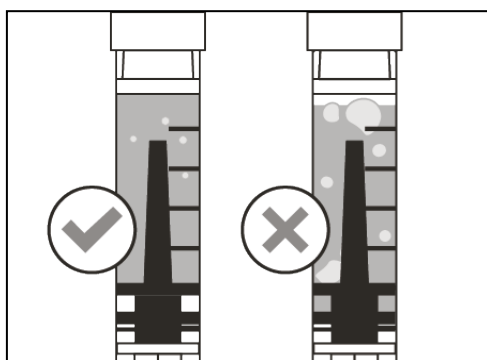
- Pidä ruiskua ylöspäin osoittaen ja vedä mäntää hitaasti ulospäin siten, että **täytät ruiskuun** enemmän **lääkettä** kuin tarvitset sinulle määrättyyn annokseen.
- **Pidä männästä tukevasti kiinni** sen varmistamiseksi, ettei mäntä vetäydy takaisin sisään.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.

Tärkeää: Jos sinulle määrätty annos on suurempi kuin injektiopullon sisältämä Hemlibra-lääkemäärä, **vedä kaikki lääke ruiskuun** ja siirry sitten kohtaan **Injektiopullojen yhdistäminen**.

Vaihe 5. Poista ilmakuplat



- Pidä injektiopullo ruiskuun kiinnitettynä ja **tarkista, onko ruiskussa suuria ilmakuplia**. Suuret ilmakuplat voivat vähentää saamaasi lääkemäärää.

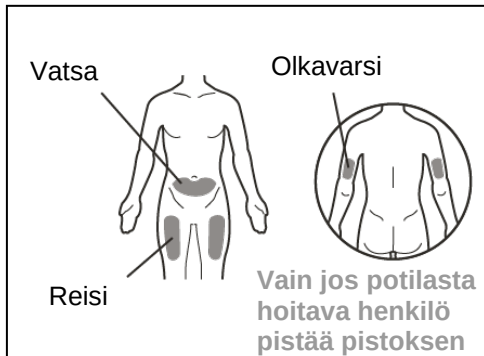


- **Poista suuret ilmakuplat naputtelemalla** ruiskun säiliötä varovasti sormella, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. **Paina mäntää hitaasti**, jotta suuret ilmakuplat poistuvat ruiskusta.
- Jos ruiskussa on nyt sinulle määrättyä annosta vastaava määrä lääkettä tai vähemmän, vedä mäntää hitaasti ulospäin, kunnes ruiskussa on **enemmän** lääkeluosta kuin sinulle **määrättyä annosta** vastaava määrä.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.
- Toista edellä olevia vaiheita, kunnes olet poistanut suuret ilmakuplat.

Huom.: Varmista ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä, että ruiskussa on riittävästi lääkeluosta annoksen antamiseen.

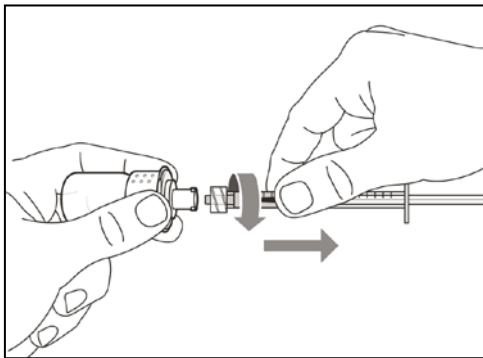
2. PISTOKSEN OTTAMINEN

Vaihe 6. Puhdista pistoskohta



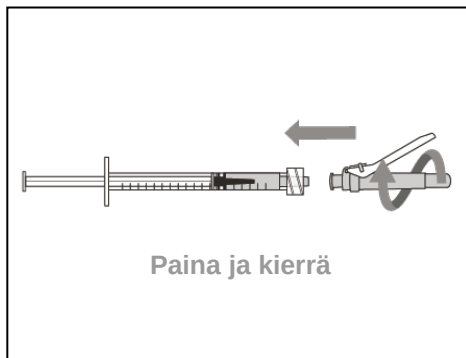
- Valitse pistoskohta ja **puhdist**a se desinfiointipyyhkeellä.

Vaihe 7. Irrota ruisku injektiopullon sovittimesta



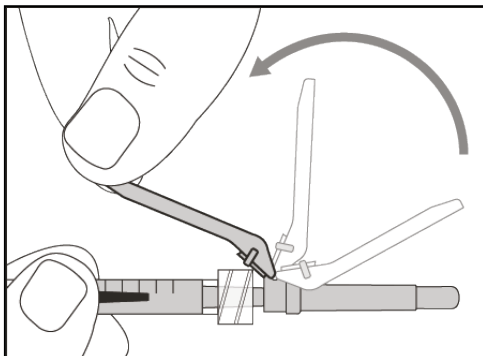
- Irrota ruisku injektiopullon sovittimesta kiertämällä sitä vastapäivään ja vetämällä kevyesti.
- Hävitä käytetty injektiopullo / injektiopullon sovitin laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Vaihe 8. Kiinnitä ruiskuun injektioneula



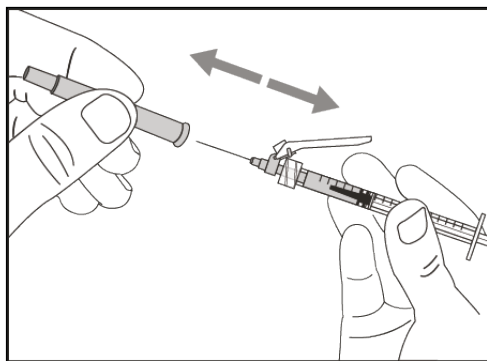
- Paina ja kierrä injektioneulaa myötäpäivään, kunnes se on täysin kiinnittynyt ruiskuun.
- **Älä** työnnä injektioneulaa injektiopullon sovittimeen äläkä käytä injektioneulaa lääkkeen vetämiseen injektiopullosta.

Vaihe 9. Käännä neulanpistosuojaa



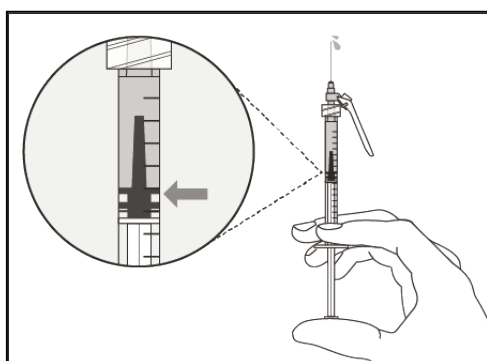
- Käännä neulanpistosuoja pois neulasta ruiskun säiliötä **kohden**.

Vaihe 10. Poista injektioneulan suojakorkki



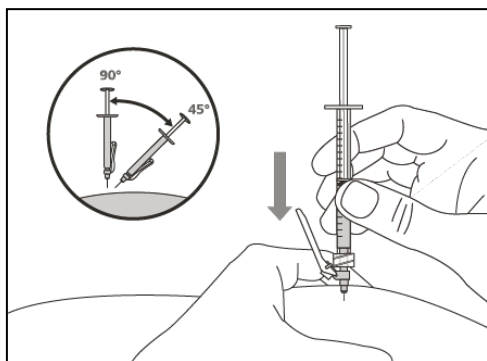
- Vedä injektioneulan suojakorkkia **varovasti suoraan** ruiskusta poispäin.
- Hävitä suojakorkki laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.
- **Älä** kosketa neulan kärkeä äläkä anna sen koskettaa mihinkään pintaan.
- Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, ruiskussa oleva lääke on pistettävä 5 minuutin kuluessa.

Vaihe 11. Säädä mäntä määrätyn annoksen kohdalle



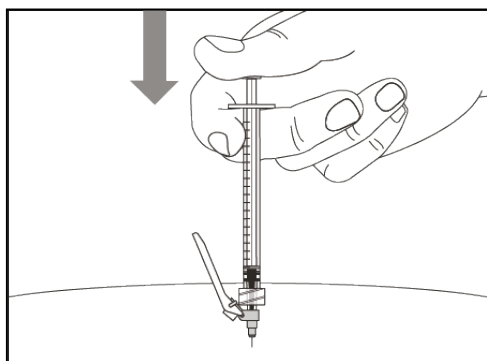
- Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja paina mäntää hitaasti sinulle määrättyä annosta osoittavan merkin kohdalle.
- **Tarkista annos.** Varmista, että männän yläreuna asettuu ruiskussa olevan, sinulle määrättyä annosta vastaavan annosmerkin kohdalle.

Vaihe 12. Pistäminen ihon alle



- Purista valitsemasi pistoskohta poimulle ja työnnä neula napakalla, nopealla liikkeellä ihopoimuun **45–90° kulmassa**. Kun työnnät neulan ihopoimuun, **älä** pidä kiinni männästä äläkä paina mäntää.
- Pidä ruisku samassa asennossa ja päästä ote pistoskohdassa poimulle puristetusta ihosta.

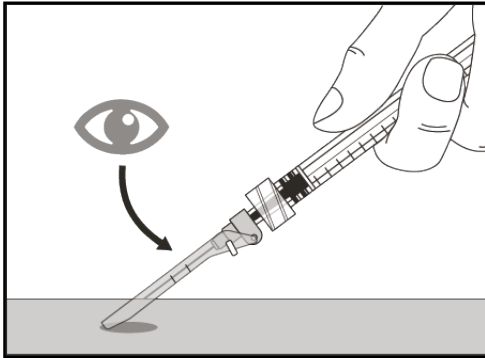
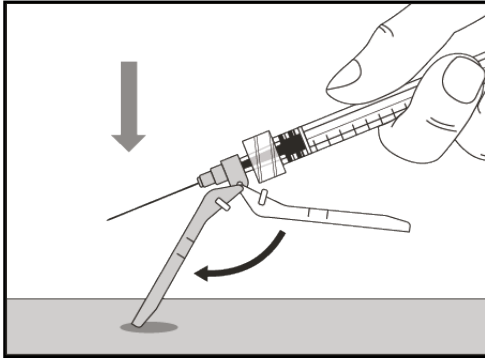
Vaihe 13. Ruiskuta lääke



- Ruiskuta kaikki lääke hitaasti painamalla mäntä varovasti kokonaan alas.
- Vedä neula ja ruisku pois pistoskohdasta samassa kulmassa, jossa työnsit neulan ihon alle.

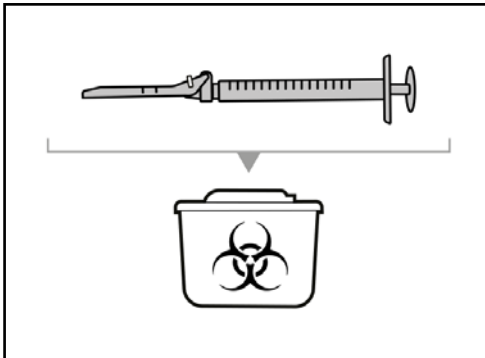
3. HÄVITTÄMINEN

Vaihe 14. Suojaa neula neulanpistosuojalla



- Käännä neulanpistosuojaa 90° ruiskun säiliöstä poispäin.
- **Pidä ruiskua toisessa kädessä, paina neulanpistosuojaa alaspäin** tasaista alustaa vasten napakalla, nopealla liikkeellä, kunnes kuulet naksahduksen.
- Jos et kuule naksahdusta, varmista, että neula on kokonaan neulanpistosuojan suojaama.
- Pidä sormesi aina neulanpistosuojan takana ja poissa neulasta.
- **Älä** irrota injektioneulaa.

Vaihe 15. Hävitä neula ja ruisku

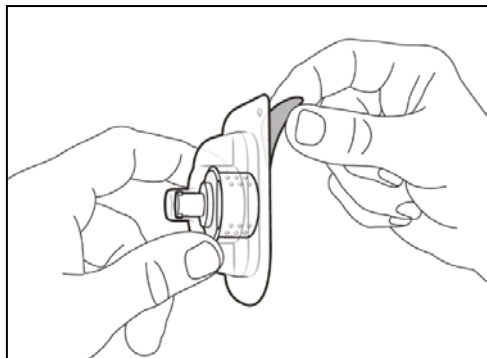


- Laita käytetyt neulat ja ruiskut heti käytön jälkeen terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan. Ks. lisätietoja kohdasta Lääkkeen ja tarvikkeiden hävittäminen.
- **Älä** yritä irrottaa käytettyä injektioneulaa käytetystä ruiskusta.
- **Älä** kiinnitä suojakorkkia takaisin injektioneulaan.
- **Tärkeää:** Pidä terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jäteastia poissa lasten ulottuvilta.
- Hävitä käytetyt suojakorkit, injektiopullot, injektiopullon sovittimet, neulat ja ruiskut laittamalla ne terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Injektiopullojen yhdistäminen

Jos tarvitset sinulle määrättyyn annokseen useamman kuin yhden injektiopullon, noudata seuraavia vaiheita, kun olet vetänyt ensimmäisen injektiopullon sisällön ruiskuun vaiheessa 4 kuvatulla tavalla. Jokaisen injektiopullon yhteydessä on käytettävä uutta injektiopullon sovitinta.

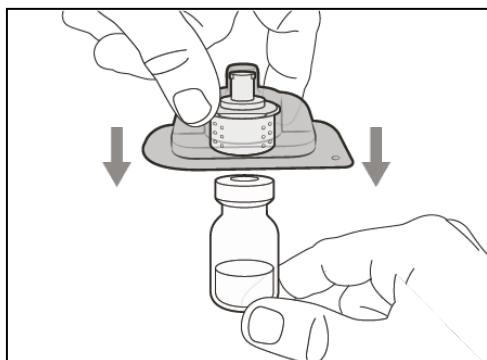
Vaihe A. Kiinnitä uuteen injektiopulloon uusi injektiopullon sovitin



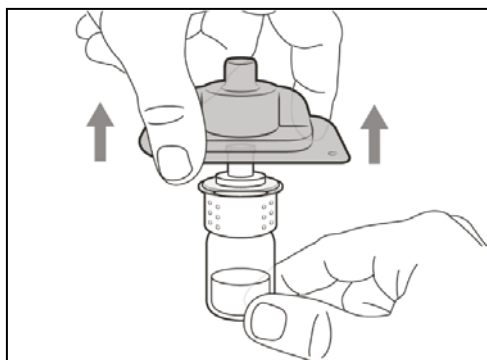
- Vedä läpipainopakkauksen tausta irti.



Älä poista injektiopullon sovitinta kirkkaasta muovisesta läpipainopakkauksesta.

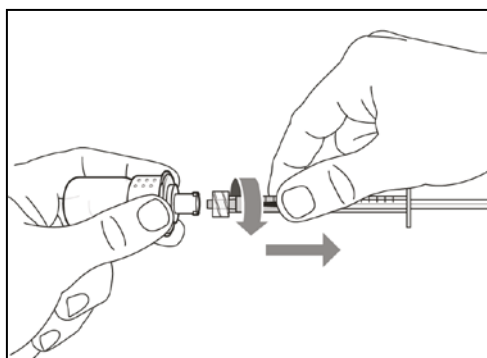


- Paina muovisessa läpipainopakkauksessa olevaa injektiopullon sovitinta voimakkaasti uuden injektiopullon päälle, kunnes kuulet **naksahduksen**.



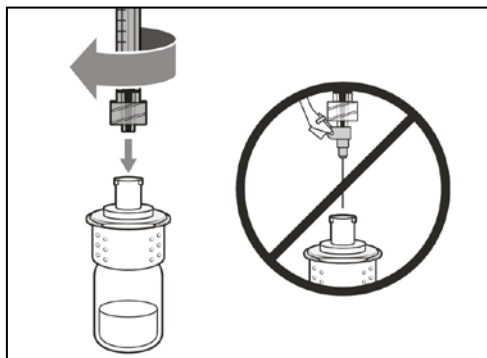
- Irrota muovinen läpipainopakkaus ja hävitä se.
- **Älä** kosketa injektiopullon sovittimen kärkeen.

Vaihe B. Irrota ruisku käytetystä injektiopullon sovittimesta



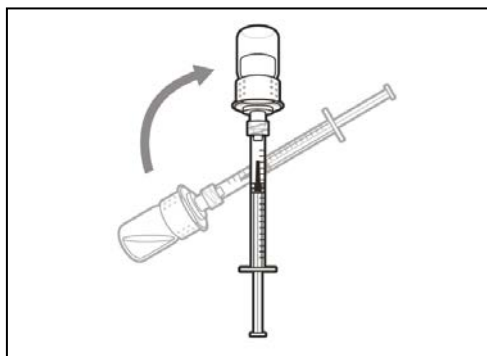
- Irrota ruisku käytetystä injektiopullon sovittimesta kiertämällä sitä vastapäivään ja vetämällä kevyesti.
- Hävitä käytetty injektiopullo / injektiopullon sovitin laittamalla se terävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jäteastiaan.

Vaihe C. Kiinnitä ruisku uuteen injektiopullon sovittimeen

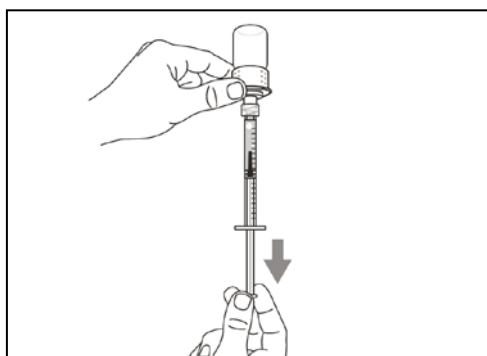


- **Paina ja kierrä samaa ruiskua myötöpäivään** uuden injektiopullon sovittimen päälle, kunnes se on kiinnittynyt täysin.

Vaihe D. Siirrä lääke ruiskuun



- Pidä injektiopullon sovitin ruiskuun kiinnitettynä ja käännä injektiopullo ylösalaisin.



- Pidä ruiskua ylöspäin osoittaen ja vedä mäntää hitaasti ulospäin siten, että **täytät ruiskuun** enemmän **lääkettä** kuin tarvitset sinulle määrättyyn annokseen.
- **Pidä männästä tukevasti kiinni** sen varmistamiseksi, ettei mäntä vetäydy takaisin sisään.
- Varo, ettet vedä mäntää pois ruiskusta.

Huom.: Varmista ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä, että ruiskussa on riittävästi lääkeliuosta annoksen antamiseen.

Toista vaiheet A–D jokaisen lisäinjektiopullon kohdalla, kunnes sinulla on enemmän lääkettä kuin tarvitset sinulle määrättyä annosta varten. Kun olet saanut tämän tehdyksi, pidä injektiopullon sovitin injektiopulloon kiinnitettynä ja palaa vaiheeseen 5 Poista ilmakuplat. Jatka tästä vaiheesta eteenpäin.