

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn
Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn

Hver ml af lausn inniheldur 30 mg af emicizumabi*

Hvert 0,4 ml hettuglas inniheldur 12 mg af emicizumabi í styrkleikanum 30 mg/ml.
Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 30 mg af emicizumabi í styrkleikanum 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn

Hver ml af lausn inniheldur 150 mg af emicizumabi*

Hvert 0,4 ml hettuglas inniheldur 60 mg af emicizumabi í styrkleikanum 150 mg/ml.
Hvert 0,7 ml hettuglas inniheldur 105 mg af emicizumabi í styrkleikanum 150 mg/ml.
Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 150 mg af emicizumabi í styrkleikanum 150 mg/ml.
Hvert 2 ml hettuglas inniheldur 300 mg af emicizumabi í styrkleikanum 150 mg/ml.

* Emicizumab er mannaðlagað og breytt einstofna IgG4-mótefni (immúnóglóbúlín G4), sem er framleitt með raðbrigðærfðatækni í ræktuðum frumum úr eggjastökkum kínverskra hamstra (Chinese hamster ovary (CHO) cells).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Litlaus eða lítillaga gulleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hemlibra er ætlað til venjubundinnar fyrirbyggjandi meðferðar gegn blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A (arfgengur skortur á storkuþætti VIII):

- með mótefnum (inhibitors) gegn storkuþætti VIII
- án mótefna (inhibitors) gegn storkuþætti VIII og með:
 - alvarlegan sjúkdóm (storkuþáttur VIII <1%)
 - miðlungi alvarlegan sjúkdóm (storkuþáttur VIII $\geq 1\%$ og $\leq 5\%$) með alvarlega blæðingasvipgerð (severe bleeding phenotype).

Nota má Hemlibra handa öllum aldurshópum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja á meðferðina undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð við dreyrasýki og/eða blæðingakvillum.

Skammtar

Hætta á meðferð (þ.m.t. venjubundinni fyrirbyggjandi meðferð) með hjáleidarlyfjum (bypassing agents, lyf sem grípa inn í blóðstorkuferlið á seinni stigum en hemlar gegn storkuþætti VIII) (t.d. virkjuðu prótrombínfléttuþykki (activated prothrombin complex concentrate [aPCC]) eða virkjuðum storkuþætti VII úr mönnum sem framleiddur er með erfðatækni (activated recombinant human FVII [rFVIIa])) daginn áður en meðferð með Hemlibra er hafin (sjá kafla 4.4).

Halda má fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti VIII (FVIII) áfram fyrstu 7 daga meðferðar með Hemlibra.

Ráðlagður skammtur er 3 mg/kg einu sinni í viku fyrstu 4 vikurnar (hleðsluskammtur) og síðan viðhaldsskammtur frá og með viku 5, sem er annaðhvort 1,5 mg/kg einu sinni í viku, 3 mg/kg á tveggja vikna fresti eða 6 mg/kg á fjögurra vikna fresti, allir skammtar gefnir sem inndæling undir húð.

Hleðsluskammtur er alltaf sá sami, óháð viðhaldsskömmtum.

Velja á viðhaldsskammta með tilliti til óska læknis og sjúklings/umönnunaraðila, til að bæta meðferðarheldni.

Reikna á út skammt handa hverjum sjúklingi (í mg) og rúmmál (í ml) sem hér segir:

- Hleðsluskammtur (3 mg/kg) einu sinni í viku fyrstu 4 vikurnar:
Líkamsþyngd sjúklings (kg) x skammtur (3 mg/kg) = heildarmagn (mg) af emicizumabi sem gefa á
- Fylgt eftir með viðhaldsskömmtum frá og með viku 5, sem eru annaðhvort 1,5 mg/kg einu sinni í viku, 3 mg/kg á tveggja vikna fresti eða 6 mg/kg á fjögurra vikna fresti:
Líkamsþyngd sjúklings (kg) x skammtur (1,5, 3 eða 6 mg/kg) = heildarmagn (mg) af emicizumabi sem gefa á

Heildarrúmmál af Hemlibra sem dæla á undir húð er reiknað út sem hér segir:
Heildarmagn (mg) af emicizumabi sem gefa á ÷ styrkleiki hettuglass (mg/ml) = heildarrúmmál af Hemlibra (ml) sem gefa á.

Ekki má blanda saman lausnum af mismunandi styrkleika Hemlibra (30 mg/ml og 150 mg/ml) í sömu sprautu til að ná því heildarrúmmáli sem gefa á.

Ekki má dæla inn meira rúmmáli en 2 ml í hvert sinn.

Dæmi:

Líkamsþyngd sjúklings er 16 kg og viðhaldsskammtur er 1,5 mg/kg einu sinni í viku:

- Hleðsluskammtur (fyrstu 4 vikurnar), dæmi: 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg af emicizumabi þarf í hleðsluskammtinn.
- Til að reikna út rúmmál sem gefa þarf á að deila í útreiknaðan skammt, 48 mg, með 150 mg/ml: 48 mg af emicizumabi ÷ 150 mg/ml = dæla á inn 0,32 ml af Hemlibra lausn í styrkleikanum 150 mg/ml.
- Velja á viðeigandi skammtastærð og rúmmál úr þeim hettuglasastærðum og styrkleikum sem tiltæk eru.
- Viðhaldsskammtur (frá og með viku 5), dæmi: 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg af emicizumabi þarf í viðhaldsskammtinn.
- Til að reikna út rúmmál sem gefa þarf á að deila í útreiknaðan skammt, 24 mg, með 30 mg/ml: 24 mg af emicizumabi ÷ 30 mg/ml = dæla á inn 0,8 ml af Hemlibra lausn í styrkleikanum 30 mg/ml, einu sinni í viku.
- Velja á viðeigandi skammtastærð og rúmmál úr þeim hettuglasastærðum og styrkleikum sem tiltæk eru.

Líkamsþyngd sjúklings er 40 kg og viðhaldsskammtur er 3 mg/kg á tveggja vikna fresti:

- Hleðsluskammtur (fyrstu 4 vikurnar), dæmi: $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ af emicizumabi þarf í hleðsluskammtinn.
- Til að reikna út rúmmál sem gefa þarf á að deila í útreiknaðan skammt, 120 mg, með 150 mg/ml: $120 \text{ mg af emicizumabi} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{dæla á inn } 0,8 \text{ ml af Hemlibra lausn í styrkleikanum } 150 \text{ mg/ml}$.
- Velja á viðeigandi skammtastærð og rúmmál úr þeim hettuglasastærðum og styrkleikum sem tiltæk eru.
- Viðhaldsskammtur (frá og með viku 5), dæmi: $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ af emicizumabi þarf í viðhaldsskammtinn.
- Til að reikna út rúmmál sem gefa þarf á að deila í útreiknaðan skammt, 120 mg, með 150 mg/ml: $120 \text{ mg af emicizumabi} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{dæla á inn } 0,8 \text{ ml af Hemlibra lausn í styrkleikanum } 150 \text{ mg/ml}$ á tveggja vikna fresti.
- Velja á viðeigandi skammtastærð og rúmmál úr þeim hettuglasastærðum og styrkleikum sem tiltæk eru.

Líkamsþyngd sjúklings er 60 kg og viðhaldsskammtur er 6 mg/kg á fjögurra vikna fresti:

- Hleðsluskammtur (fyrstu 4 vikurnar), dæmi: $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ af emicizumabi þarf í hleðsluskammtinn.
- Til að reikna út rúmmál sem gefa þarf á að deila í útreiknaðan skammt, 180 mg, með 150 mg/ml: $180 \text{ mg af emicizumabi} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{dæla á inn } 1,20 \text{ ml af Hemlibra lausn í styrkleikanum } 150 \text{ mg/ml}$.
- Velja á viðeigandi skammtastærð og rúmmál úr þeim hettuglasastærðum og styrkleikum sem tiltæk eru.
- Viðhaldsskammtur (frá og með viku 5), dæmi: $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ af emicizumabi þarf í viðhaldsskammtinn.
- Til að reikna út rúmmál sem gefa þarf á að deila í útreiknaðan skammt, 360 mg, með 150 mg/ml: $360 \text{ mg af emicizumabi} \div 150 \text{ mg/ml} = \text{dæla á inn } 2,4 \text{ ml af Hemlibra lausn í styrkleikanum } 150 \text{ mg/ml}$ á fjögurra vikna fresti.
- Velja á viðeigandi skammtastærð og rúmmál úr þeim hettuglasastærðum og styrkleikum sem tiltæk eru.

Meðferðarlengd

Hemlibra er ætlað til langvarandi fyrirbyggjandi meðferðar.

Skammtabreytingar meðan á meðferð stendur

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum af Hemlibra.

Gjöf lyfsins seinkar eða gleymist

Ef sjúklingur missir af áætlaðri inndælingu Hemlibra undir húð á að gefa honum fyrirmæli um að fá skammtinn eins fljótt og kostur er, en í síðasta lagi allt að einum degi fyrir daginn sem hann á að fá næsta skammt. Sjúklingurinn á síðan að sprauta sig með næsta skammti á áætluðum degi. Sjúklingurinn á ekki að fá tvo skammta á einum degi til að bæta upp fyrir skammt sem hefur gleymst.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum handa börnum (sjá kafla 5.2). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga yngri en 1 árs.

Aldraðir

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum handa sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga eldri en 77 ára.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun Hemlibra hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Notkun emicizumab hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Meðferð á tímabilinu kringum skurðaðgerð

Ekki hefur verið lagt formlegt mat á öryggi og verkun við notkun emicizumabs við skurðaðgerðir. Sjúklingar sem tóku þátt í klínískum rannsóknum gengust undir skurðaðgerðir án þess að hætta fyrirbyggjandi meðferð með emicizumabi.

Ef þörf er fyrir hjáleidarlyf (t.d. aPCC eða rFVIIa) á tímabilinu kringum skurðaðgerð er vísað til skömmtunarleiðbeininga við notkun hjáleidarlyfja í kafla 4.4. Sjá kafla 4.5 ef nauðsynlegt reynist að nota storkuþátt VIII á tímabilinu kringum skurðaðgerð.

Sjá kafla 4.4 varðandi rannsóknarstofuþróf sem emicizumab hefur ekki áhrif á, til að fylgjast með undirliggjandi blóðstorkuvirkni sjúklinga.

Framköllun ónæmisþols

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun emicizumabs handa sjúklingum sem gangast undir framköllun ónæmisþols. Engin gögn liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Hemlibra er eingöngu til notkunar undir húð og á að gefa það að viðhafðri viðeigandi smitgát (sjá kafla 6.6).

Eingöngu á að sprauta lyfinu inn á ráðlögðum stungustöðum: á kvið, utanverðum upphandleggjum og lærum (sjá kafla 5.2).

Umönnunaraðili eða heilbrigðisstarfsmaður á að sprauta Hemlibra undir húð á utanverðum upphandlegg.

Hugsanlega er hægt að koma í veg fyrir eða draga úr viðbrögðum á stungustað með því að breyta um stungustað (sjá kafla 4.8). Ekki á að sprauta Hemlibra undir húð þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð, eða í fæðingarbletti eða ör.

Meðan á meðferð með Hemlibra stendur á að sprauta öðrum lyfjum sem gefin eru undir húð á öðrum hlutum líkamans, ef kostur er.

Ef sjúklingur og/eða umönnunaraðili gefur lyfið

Hemlibra er ætlað til notkunar undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns. Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð getur sjúklingurinn sjálfur sprautað sig með Hemlibra, eða umönnunaraðili hans getur sprautað hann með lyfinu, ef lækurinn telur það viðeigandi.

Læknir barnsins og umönnunaraðili þess þurfa að meta hvort viðeigandi sé að barnið sprauti sig sjálf með Hemlibra. Ekki er þó ráðlagt að börn yngri en 7 ára sprauti sig sjálf.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Hemlibra eru í kafla 6.6 og fylgiseðlinum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líftæknilyfja á að skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er með greinilegum hætti.

Blóðstorkusmáæðakvilli sem tengist Hemlibra og aPCC

Tilkynnt hefur verið um tilvik blóðstorkusmáæðakvilla í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra þegar uppsafnað magn af aPCC, sem nam að meðaltali >100 einingum/kg/24 klst. var gefið í 24 klst. eða lengur (sjá kafla 4.8). Meðal meðferðarúrreða við blóðstorkusmáæðakvilla er stuðningsmeðferð, með eða án plasmaskilunar (plasmapheresis) og blóðskilunar. Vísbendingar um bata sáust innan viku eftir að meðferð með aPCC var hætt og hlé gert á gjöf Hemlibra. Þessi hraði bati er frábrugðinn venjulegri klínískri framvindu óhefðbundins blóðlýsupvageitrunarheilkennis (atypical haemolytic uremic syndrome) og hefðbundinna blóðstorkusmáæðakvilla, svo sem blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura) (sjá kafla 4.8). Hjá einum sjúklingi var meðferð með Hemlibra hafin á ný eftir að blóðstorkusmáæðakvilli hafði gengið til baka og var henni haldið áfram án vandkvæða.

Fylgjast á með sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra með tilliti til blóðstorkusmáæðakvilla þegar þeim er gefið aPCC. Læknar eiga að hætta meðferð með aPCC tafarlaust og gera hlé á meðferð með Hemlibra ef fram koma klínísk einkenni og/eða rannsóknaniðurstöður sem samrýmast blóðstorkusmáæðakvilla, og bregðast við þeim eins og klínískt tilefni er til. Læknar og sjúklingar/umönnunaraðilar eiga að meta í hverju tilviki fyrir sig ávinning og áhættu af því að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra á ný eftir að blóðstorkusmáæðakvillinn er genginn að fullu til baka. Ef ástæða er til að nota hjáleidarlyf handa sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra á að fylgja skammtaleiðbeiningum um notkun hjáleidarlyfja hér fyrir neðan.

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum í mikilli hættu á að fá blóðstorkusmáæðakvilla (t.d. með sögu eða fjölskyldusögu um blóðstorkusmáæðakvilla) og sjúklinga sem fá samhliða lyf sem vitað er að hafa í för með sér hættu á myndun blóðstorkusmáæðakvilla (t.d. cÍklósporín, kínín, takrólímus).

Segarek sem tengist Hemlibra og aPCC

Tilkynnt hefur verið um alvarlega segamyndun í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra þegar uppsafnað magn af aPCC, sem nam að meðaltali >100 einingum/kg/24 klst. var gefið í 24 klst. eða lengur (sjá kafla 4.8). Ekki þurfti að beita segavarnarmeðferð í neinum þessara tilvika. Vísbendingar um bata eða að ástandið hefði gengið til baka sáust innan eins mánaðar eftir að notkun aPCC var hætt og hlé gert á gjöf Hemlibra (sjá kafla 4.8). Hjá einum sjúklingi var meðferð með Hemlibra hafin á ný eftir að segarek hafði gengið til baka og var henni haldið áfram án vandkvæða.

Fylgjast á með sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra með tilliti til segareks þegar þeim er gefið aPCC. Læknar eiga að hætta meðferð með aPCC tafarlaust og gera hlé á meðferð með Hemlibra ef fram koma klínísk einkenni, niðurstöður úr myndgreiningu og/eða rannsóknaniðurstöður sem samrýmast segamyndun, og bregðast við þeim eins og klínískt tilefni er til. Læknar og sjúklingar/umönnunaraðilar eiga að meta í hverju tilviki fyrir sig ávinning og áhættu af því að hefja fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra á ný eftir að segamyndun er gengin að fullu til baka. Ef ástæða

er til að nota hjáleidarlyf handa sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra á að fylgja skammtaleiðbeiningum um notkun hjáleidarlyfja hér fyrir neðan.

Leiðbeiningar um notkun hjáleidarlyfja handa sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra

Hætta á meðferð með hjáleidarlyfjum daginn áður en meðferð með Hemlibra er hafin.

Læknar eiga að ræða við alla sjúklinga og/eða umönnunaraðila þeirra um nákvæma skammta og skömmtunaráætlun hjáleidarlyfja sem nota á ef þess gerist þörf meðan sjúklingarnir fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra.

Hemlibra eykur storknunargetu sjúklingsins. Því gæti verið unnt að nota minni skammta af hjáleidarlyfjum en nota þarf ef ekki er veitt fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra. Skömmtun og meðferðarlengd með hjáleidarlyfjum fer eftir staðsetningu og umfangi blæðinga og klínísku ástandi sjúklingsins. Fordást á notkun aPCC nema önnur meðferðarúrræði séu ekki tiltæk. Ef þörf er fyrir notkun aPCC hjá sjúklingi sem fær fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra á upphafsskammtur ekki að vera stærri en 50 einingar/kg og ráðlagt er að viðhafa eftirlit á rannsóknarstofu (þ.m.t. en ekki eingöngu eftirlit með nýrnastarfsemi, eftirlit með blóðflögum og mat á segamyndun). Ef ekki næst stjórn á blæðingu með upphafsskammti aPCC allt að 50 einingar/kg, á að gefa viðbótarskammta af aPCC undir stjórn eða eftirliti læknis, enda sé gætt að því að viðhafa eftirlit á rannsóknarstofu til greiningar blóðstorkusmáæðakvilla eða segareks og staðfestingar blæðinga, áður en endurteknir skammtar eru gefnir. Heildarskammtur af aPCC má ekki verða stærri en 100 einingar/kg á fyrstu 24 klst. meðferðarinnar. Læknar sem stjórna slíkri meðferð þurfa að veita hættu á blóðstorkusmáæðakvilla og segareki vandlega á móti blæðingarhættu þegar íhugað er að veita meðferð með aPCC umfram hámarksskammt sem nemur 100 einingum/kg á fyrstu 24 klst.

Engin tilvik blóðstorkusmáæðakvilla eða segareks sáust þegar rFVIIa var gefinn einn sér sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra í klínískum rannsóknum.

Fylgja á skömmtunarleiddbeiningum um hjáleidarlyf í a.m.k. 6 mánuði eftir að fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra er hætt (sjá kafla 5.2).

Ónæmissvörun

Í klínískum rannsóknum hafa í sjaldgæfum tilvikum sést hlutleysandi mótefni gegn emicizumabi ásamt minnkandi þéttni emicizumabs sem leiðir til minnkunar á verkun (sjá kafla 4.8 og 5.1). Ef klínísk merki um minnkun á verkun koma fram hjá sjúklingum (t.d. fjölgun gegnumbrotsblæðinga) á að leggja mat á þau tafarlaust til að meta orsakir þeirra og ef grunur er um hlutleysandi mótefni gegn emicizumabi á að íhuga önnur meðferðarúrræði.

Áhrif emicizumabs á storkupróf

Emicizumab bætir upp tenasa fylgipáttar (tenase cofactor) virkni virkjaðs storkuþáttar VIII (FVIIIa) sem vantar. Blóðstorkupróf sem gerð eru á rannsóknarstofum og byggja á innra storkuferli (intrinsic clotting), þ.m.t. mælingar á virkjuðum storkutíma (activated clotting time, ACT) og mælingar á virkjuðum tromboplastíntíma (activated partial thromboplastin time, aPTT), mæla heildarstorkutíma, þ.m.t. tíma sem þarf til virkunar storkuþáttar VIII í storkuþátt VIIIa af völdum trombíns. Slík próf, sem byggja á innra storkuferli munu sýna óeðlilega skamman storknunartíma í návist emicizumabs, sem ekki þarfnast virkunar af völdum trombíns. Sá óeðlilega skammti storknunartími mun síðan raska öllum einþátta prófum (single-factor assays) sem byggja á aPTT, svo sem eins skrefs prófi á virkni storkuþáttar VIII (sjá kafla 4.4, töflu 1). Einþátta próf sem nýta litmyndandi eða mótefnatengdar aðferðir verða þó ekki fyrir áhrifum af emicizumabi og er hægt að nota þau til að meta storknunargildi meðan á meðferð stendur, með sérstakri áherslu á litmyndandi próf fyrir virkni storkuþáttar VIII, eins og lýst er hér fyrir neðan.

Hægt er að framleiða litmyndandi próf fyrir virkni storkuþáttar VIII með storkupróteinum úr annaðhvort mönnum eða nautgripum. Próf sem innihalda storkuprótein úr mönnum eru næm fyrir emicizumabi, en geta ofmetið klíníska getu emicizumabs til að stöðva blæðingar. Próf sem innihalda storkuprótein úr nautgripum eru hins vegar ónæm fyrir emicizumabi (engin virkni mælist) og er hægt að nota þau til að fylgjast með innri virkni storkuþáttar VIII og virkni sem fæst með innrennsli hans, eða til að mæla mótefni gegn storkuþætti VIII.

Emicizumab heldur virkni sinni í návist mótefna gegn storkuþætti VIII og því verður niðurstaða úr Bethesda-prófi, sem byggir á storknun, fyrir mótefni gegn storkuþætti VIII fölsk neikvæð. Í stað þess má nota litmyndandi Bethesda-próf sem byggir á litmyndandi prófi með nautgripaefnum gegn storkuþætti VIII, sem er ónæmt fyrir emicizumabi.

Þessir tveir mælikvarðar á lyfhrif endurspeglar ekki raunveruleg blæðingastöðvandi áhrif emicizumabs *in vivo* (aPTT er of mikið stytur og mæld virkni storkuþáttar VIII getur verið ofmetin) heldur gefa þeir hlutfallslegar vísbendingar um for-storknunar áhrif emicizumabs.

Að öllu samanlögðu á ekki að nota niðurstöður storkuprófa á rannsóknarstofum sem byggja á innra storkuferli, til að fylgjast með virkni lyfsins, ákvarða skömmun uppbotarstorkuþáttar eða segavarnarlyfja, eða mæla mótefni gegn storkuþætti VIII hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Hemlibra. Gæta skal varúðar ef blóðstorkupróf sem gerð eru á rannsóknarstofum og byggja á innra storkuferli eru notuð, þar sem rangtúlkun á niðurstöðum þeirra getur leitt til vanmeðhöndlunar sjúklinga sem fá blæðingar, sem hugsanlega getur leitt til alvarlegra eða lífshættulegra blæðinga.

Rannsóknarstofupróf sem emicizumab hefur eða hefur ekki áhrif á eru talin upp í töflu 1 hér fyrir neðan. Vegna langs helmingunartíma lyfsins geta þessi áhrif á storkupróf verið viðvarandi í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu (sjá kafla 5.2).

Tafla 1 Niðurstöður úr storkuprófum sem emicizumab hefur eða hefur ekki áhrif á

Niðurstöður sem emicizumab hefur áhrif á	Niðurstöður sem emicizumab hefur ekki áhrif á
<ul style="list-style-type: none"> - Virkjaður tromboplastíntími (activated partial thromboplastin time, aPTT) - Bethesda-próf fyrir mótefni gegn storkuþætti VIII (sem byggja á storknun) - Eins skrefs og einþátta próf sem byggja á aPTT - Próf fyrir ónæmi fyrir virkjuðu C-próteini (activated protein C resistance, APC-R) sem byggja á aPTT - Virkjaður storknunartími (activated clotting time, ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bethesda-próf fyrir mótefni gegn storkuþætti VIII (litmyndandi með nautgripaefnum) - Trombíníntími (TT) - Eins skrefs og einþátta próf sem byggja á prótrombíníntíma (PT) - Litmyndandi einþátta próf önnur en próf á virkni storkuþáttar VIII¹ - Próf sem byggja á mótefnum (t.d. ELISA, gruggpróf (turbidimetric methods)) - Erfðapróf fyrir storkuþáttum (t.d. storkuþáttur V Leiden, prótrombín 20210)

¹Í kafla 4.4 eru atriði sem mikilvægt er að hafa í huga varðandi litmyndandi próf fyrir virkni storkuþáttar VIII.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um börn <1 árs. Blóðstorkukerfi nýbura og ungbarna er síbreytilegt og í sífellndri þróun og taka á tillit til hlutfallslegrar þétni próteina sem örva og letja blóðstorknun þegar mat er lagt á ávinning og áhættu, þ.m.t. hugsanlega hættu á segamyndun (t.d. segamyndun sem tengist æðalegg í miðlægri bláæð).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á milliverkunum emicizumabs og annarra lyfja hafa verið gerðar.

Klínísk reynsla bendir til milliverkana milli emicizumabs og aPCC (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Forklínískar rannsóknir benda til aukinnar storknunargetu blóðs (hypercoagulability) við notkun rFVIIa eða FVIII ásamt emicizumabi. Emicizumab eykur storknunargetu og því gæti þurft minni skammt af storkupætti VIIa eða VIII til að ná blæðingarstöðvun en ef það er gert án fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra.

Ef segamyndun kemur fram á lækningunni að íhuga að hætta notkun rFVIIa eða FVIII og gera hlé á fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra eins og klínískt tilefni er til. Frekari meðferð á að haga eftir klínískum aðstæðum hvers og eins.

- Við ákvörðun um skammtabreytingar á að hafa í huga helmingunartíma lyfja; einkum að áhrifa af meðferðarhléi með emicizumabi gætir hugsanlega ekki strax.
- Eftirlit með notkun FVIII litmyndandi aðferðar getur verið leiðbeinandi við gjöf storkupátta, og íhuga mætti prófanir á segamyndunarhneigð (thrombophilic traits).

Reynsla af samhliðagjöf lyfja gegn segaleysingu (anti-fibrinolytics) og aPCC eða rFVIIa hjá sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra er takmörkuð. Þó skal hafa í huga möguleika á segamyndun þegar altæk lyf gegn segaleysingu eru notuð samhliða aPCC eða rFVIIa hjá sjúklingum sem fá emicizumab.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri sem fá Hemlibra eiga að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Hemlibra stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 5.2).

Meðganga

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun emicizumabs á meðgöngu. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Hemlibra á æxlun hjá dýrum. Ekki er vitað hvort emicizumab getur valdið fósturskaða eða haft áhrif á æxlunargetu ef það er notað á meðgöngu. Ekki á að nota Hemlibra á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið, að teknu tilliti til þess að hætta á segamyndun er aukin á meðgöngu og eftir fæðingu og að ýmsir fylgikvillar þungunar tengjast aukinni hættu á blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort emicizumab er skilið út í brjóstamjólki. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum emicizumabs á mjólkurframleiðslu eða tilvist þess í brjóstamjólki. Vitað er að manna IgG er að finna í brjóstamjólki. Taka á ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta eða gera hlé á meðferð með Hemlibra að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt bein eða óbein skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Áhrif emicizumabs á frjósemi hjá körlum og konum eru því ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hemlibra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggisupplýsingar Hemlibra eru byggðar á gögnum úr klínískum rannsóknum og eftirliti eftir markaðssetningu lyfsins. Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á Hemlibra voru blóðstorkusmáæðakvilli (thrombotic microangiopathy) og segamyndun, þ.m.t. segamyndun í groppustokki (cavernous sinus thrombosis) og segamyndun í æðum í yfirborði húðar ásamt húðdrepi (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá $\geq 10\%$ sjúklinga sem fengu meðferð með a.m.k. einum skammti af Hemlibra voru viðbrögð á stungustað (19,4%), liðverkir (14,2%) og höfuðverkur (14,0%).

Alls hættu þrjú sjúklingar (0,7%) sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra í klínískum rannsóknum þátttöku í rannsóknunum vegna aukaverkana, sem voru blóðstorkusmáæðakvilli, húðdrep samtímis segabláæðabólgu í yfirborði húðar, og höfuðverkur.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirtaldar aukaverkanir byggja á gögnum úr eftirliti eftir markaðssetningu lyfsins og samsöfnuðum gögnum úr fimm III. stigs klínískum rannsóknum (rannsóknum á fullorðnum og unglingum [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, og BO39182 – HAVEN 4], rannsókn á sjúklingum á öllum aldri [BO41423 – HAVEN 6], og rannsókn á börnum [BH29992 - HAVEN 2]), þar sem alls 444 sjúklingar með dreyrasyki A fengu a.m.k. einn skammt af Hemlibra sem reglulega fyrirbyggjandi meðferð (sjá kafla 5.1). Þrjúhundruð og sjö þátttakendur í klínískum rannsóknum (69,1%) voru fullorðnir (af þeim voru tvær konur), 61 (13,7%) voru unglingar (≥ 12 til < 18 ára), 71 (16,0%) voru börn (≥ 2 til < 12 ára) og fimm (1,1%) voru ungbörn og smábörn (1 mánaðar til < 2 ára). Miðgildi lengdar útsetningar í öllum rannsóknunum var 32 vikur (á bilinu 0,1 til 94,3 vikur).

Aukaverkanir í klínískum III. stigs rannsóknum og eftirliti eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum (tafla 2). Tíðniflokkar fyrir aukaverkanir eru sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2 Samantekt aukaverkana í öllum HAVEN klínískum rannsóknum á Hemlibra og eftirliti eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Aukaverkun (MedDRA hugtak)	Tíðni
Blóð og eitlar	Blóðstorkusmáæðakvilli	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
Æðar	Segabláæðabólga í yfirborði húðar	Sjaldgæfar
	Segamyndun í groppustokki ^a	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
Húð og undirhúð	Húðdrep	Sjaldgæfar
	Ofnæmisbjúgur	Sjaldgæfar
	Ofsakláði	Algengar
	Útbrot	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkur	Mjög algengar
	Vöðvaverkir	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað	Mjög algengar
	Hiti	Algengar
	Minnkuð lækningaleg svörun ^b	Sjaldgæfar

^a „Æðar“ er viðbótarlíffæraflokkur (secondary SOC) fyrir segamyndun í groppustokki.

^b Tilkynt hefur verið um tap á verkun (minnkaða lækningaleg svörun), sem birtist sem aukning gegnumbrotsblæðinga, ásamt hlutleysandi mótefnum gegn emicizumabi ásamt minnkandi þéttni emicizumabs (sjá Lýsing valinna aukaverkana og kafla 4.4 og 5.1).

Lýsing valinna aukaverkana

Blóðstorkusmáæðakvilli

Í öllum III. stigs klínískum rannsóknum var tilkynt um blóðstorkusmáæðakvilla hjá færri en 1% sjúklinga (3/444) og hjá 9,7% sjúklinga (3/31) sem fengu a.m.k. einn skammt af aPCC meðan þeir fengu meðferð með emicizumabi. Öll 3 tilvik blóðstorkusmáæðakvilla komu fram þegar uppsafnað magn af aPCC, sem nam að meðaltali >100 einingum/kg/24 klst. hafði verið gefið í 24 klst. eða lengur vegna atviks sem þurfti meðferðar við (sjá kafla 4.4). Sjúklingarnir voru með blóðflagnafæð, blóðlýsublóðleysi í öræðum (microangiopathic haemolytic anaemia) og bráðar nýrnaskemmdir, án alvarlegrar skerðingar á virkni ADAMTS13. Einn sjúklingur hóf að nota Hemlibra á ný eftir að blóðstorkusmáæðakvilli var genginn til baka, án þess að hann tæki sig upp á ný.

Segamyndun

Í öllum III. stigs klínískum rannsóknum var tilkynt um alvarlega segamyndun hjá færri en 1% sjúklinga (2/444) og hjá 6,5% sjúklinga (2/31) sem fengu a.m.k. einn skammt af aPCC meðan þeir fengu meðferð með emicizumabi. Bæði tilvik alvarlegrar segamyndunar komu fram þegar uppsafnað magn af aPCC, sem nam að meðaltali >100 einingum/kg/24 klst. hafði verið gefið í 24 klst. eða lengur vegna atviks sem þurfti meðferðar við. Einn sjúklingur hóf að nota Hemlibra á ný eftir að segamyndun var gengin til baka, án þess að hún tæki sig upp á ný (sjá kafla 4.4).

Skilgreining milliverkana milli emicizumabs og meðferðar með aPCC í klínískum lykilrannsóknum

Sjúklingar sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra fengu meðferð með aPCC* í 82 tilvikum, og í átta þeirra (10%) fólst hún í gjöf uppsafnaðs magns af aPCC, sem nam að meðaltali >100 einingum/kg/24 klst. í 24 klst. eða lengur; tvö þessara átta tilvika tengdust segamyndun og þrjú þeirra tengdust blóðstorkusmáæðakvilla (tafla 3). Engin tilvik blóðstorkusmáæðakvilla eða segamyndunar tengdust öðrum tilvikum meðferðar með aPCC. Af öllum tilvikum meðferðar með aPCC fólust 68% í eingöngu einu innrennsli með <100 einingum/kg.

Tafla 3 Skilgreining meðferðar með aPCC* í öllum III. stigs klínískum rannsóknum

Lengd meðferðar með aPCC	Meðaltal uppsafnaðs magns af aPCC á 24 klukkustundum (einingar/kg/24 klst.)		
	<50	50–100	>100
<24 klst.	9	47	13
24-48 klst.	0	3	1 ^b
>48 klst.	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Tilvik meðferðar með aPCC er skilgreint sem hver skammtur af aPCC sem sjúklingur fékk, óháð ástæðu, þar til 36 klst. hlé varð á meðferðinni. Meðtalin eru öll tilvik meðferðar með aPCC að frátöldum tilvikum fyrstu 7 dagana og tilvikum 30 dögum eftir að meðferð með Hemlibra var hætt.

^a Blóðstorkusmáæðakvilli

^b Segamyndun

Viðbrögð á stungustað

Mjög algengt var að tilkynnt væri um viðbrögð á stungustað í sameinuðum III. stigs klínískum rannsóknum (19,4%). Engin tilvik viðbragða á stungustað í klínískum rannsóknum á Hemlibra voru tilkynnt sem alvarleg tilvik og voru þau væg eða miðlungi svæsin og gengu 94,9% til baka án meðferðar. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði (10,6%), verkur á stungustað (4,1%), kláði á stungustað (2,9%) og þroti á stungustað (2,7%).

Ónæmissvörun

Í sameinuðum III. stigs rannsóknum á Hemlibra var sjaldgæft að fram kæmu hlutleysandi mótefni gegn emicizumabi sem tengdust minnkandi þéttni emicizumabs (sjá kafla 5.1). Hjá einum sjúklingi sem myndaði hlutleysandi mótefni gegn emicizumabi með minnkandi þéttni emicizumabs minnkaði verkun (birtist sem gegnumbrotsblæðing) eftir fimm vikna meðferð og var meðferð með Hemlibra síðar hætt (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Í þýði sjúklinga á barnsaldri sem rannsakað var, voru alls 137 sjúklingar, af þeim voru 5 (3,6%) ungbörn og smábörn (frá 1 mánaðar og allt að 2 ára að aldri), 71 (51,8%) voru börn (frá 2 ára og allt að 12 ára að aldri) og 61 (44,5%) voru unglingar (frá 12 ára og allt að 18 ára að aldri). Aukaverkanir af Hemlibra voru yfirleitt svipaðar hjá ungbörnum, börnum, unglingum og fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun Hemlibra.

Einkenni

Ofskömmun af slyzni getur leitt til of mikillar storknunargetu blóðs.

Viðbrögð

Sjúklingar sem fá of stóran skammt fyrir slyzni eiga að hafa samband við lækinn tafarlaust og fylgjast á náið með þeim.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, önnur blæðingarlyf til altækrar notkunar (other systemic hemostatics), ATC-flokkur: B02BX06.

Verkunarháttur

Emicizumab er mannaðlagað og breytt einstofna IgG4-mótefni (immúnóglóbúlín G4) með tvenns konar sértækni.

Emicizumab tengir virkjaðan storkuþátt IX og storkuþátt X til að endurheimta virkni FVIIIa ef hann vantar, en hann er nauðsynlegur fyrir virka stöðvun blæðinga.

Emicizumab er ekki skylt storkuþætti VIII að byggingu eða amínósýruröð og kemur því ekki af stað eða örvar myndun mótefna gegn storkuþætti VIII.

Lyfhrif

Fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra styttir virkjaðan tromboplastín tíma (activated partial thromboplastin time, aPTT) og eykur mælda virkni storkuþáttar VIII (ef notuð er litmyndandi aðferð sem byggir á storkuþáttum úr mönnum). Þessir tveir mælikvarðar á lyfhrif endurspeglar ekki raunveruleg blæðingastöðvandi áhrif emicizumabs *in vivo* (aPTT er of mikið stytur og mæld virkni storkuþáttar VIII getur verið ofmetin) heldur gefa þeir hlutfallslegar vísbendingar um for-storkunar áhrif emicizumabs.

Verkun og öryggi

Verkun Hemlibra til venjubundinnar fyrirbyggjandi meðferðar hjá sjúklingum með dreyrasyki A var metin í fimm klínískum rannsóknum (þremur rannsóknum hjá fullorðnum og unglíngum með dreyrasyki A, með eða án mótefna gegn storkuþætti VIII [HAVEN 1, HAVEN 3 og HAVEN 4], rannsókn hjá börnum með dreyrasyki A og með mótefni gegn storkuþætti VIII [HAVEN 2] og rannsókn hjá sjúklingum á öllum aldri með væga eða miðlungi alvarlega dreyrasyki A án mótefna gegn storkuþætti VIII [HAVEN 6]).

Klínískar rannsóknir hjá fullorðnum og unglíngum með dreyrasyki A, með eða án mótefna gegn storkuþætti VIII

Sjúklingar (≥12 ára og >40 kg) með dreyrasyki A án mótefna gegn storkuþætti VIII (rannsókn BH30071 – HAVEN 3)

HAVEN 3-rannsóknin var slembiröðuð, fjölsetra, opin III. stigs klínísk rannsókn sem gerð var hjá 152 karlmönnum, fullorðnum og á unglingsaldri (≥ 12 ára og > 40 kg), með alvarlega dreyrasyki A án mótefna gegn storkuþætti VIII, sem áður höfðu fengið annaðhvort meðferð til að bregðast við blæðingum (eftir þörfum) eða fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti VIII. Sjúklingar fengu Hemlibra undir húð, 3 mg/kg einu sinni í viku fyrstu fjórar vikurnar og síðan annaðhvort 1,5 mg/kg einu sinni í viku (hópar A og D) eða 3 mg/kg á tveggja vikna fresti (hópur B) eða enga fyrirbyggjandi meðferð (hópur C). Sjúklingar í hópi C máttu skipta yfir í meðferð með Hemlibra (3 mg/kg á tveggja vikna fresti) eftir að hafa lokið a.m.k. 24 vikum án fyrirbyggjandi meðferðar. Í hópum A og B var leyfilegt að auka skammta í 3 mg/kg einu sinni í viku eftir 24 vikur hjá sjúklingum sem fengu tvö eða fleiri skilgreind blæðingatilvik (þ.e. sjálfsprottin klínískt mikilvæg blæðingatilvik sem komu fram við jafnvægi). Hjá sjúklingum í hópi D mátti auka skammta eftir tvö skilgreind blæðingatilvik. Þegar frumgreining var framkvæmd var viðhaldsskammtur aukinn hjá fimm sjúklingum.

Áttatíu og níu sjúklingum, sem áður höfðu fengið meðferð með storkuþætti VIII til að bregðast við blæðingum (eftir þörfum), var slembiraðað í hlutföllunum 2:2:1 til að fá Hemlibra annaðhvort einu sinni í viku (hópur A; N = 36), á tveggja vikna fresti (hópur B; N = 35) eða enga fyrirbyggjandi meðferð (hópur C; N = 18), lagskipt eftir blæðingatiðni á undanförunum 24 vikum (< 9 eða ≥ 9). Sextíu og þrjár sjúklingar sem áður höfðu fengið fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti VIII voru teknir inn í hóp D, sem fékk Hemlibra (1,5 mg/kg einu sinni í viku).

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta áhrif af fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra einu sinni í viku (hópur A) eða á tveggja vikna fresti (hópur B), borið saman við enga fyrirbyggjandi meðferð (hópur C) hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með storkuþætti VIII til að bregðast við blæðingum (eftir þörfum), á grundvelli fjölda blæðingatilvika sem kröfðust meðferðar með storkuþáttum (sjá töflu 4). Meðal annarra markmiða rannsóknarinnar var samanburður milli slembiröðuðu hópanna A og B og hóps C hvað varðar verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra til að draga úr tíðni allra blæðinga, sjálfsprottinna blæðinga, liðblæðinga og blæðinga í völdum liðum (target joints) (sjá töflu 4), auk þess að meta með spurningalista hvaða meðferð sjúklingum líkaði best.

Verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra var einnig borin saman við fyrri meðferð með storkuþætti VIII (hópur D) hjá sjúklingum sem höfðu tekið þátt í rannsókn án inngripa (non-interventional study, NIS) áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni (sjá töflu 5). Eingöngu sjúklingar sem höfðu tekið þátt í NIS-rannsókninni voru teknir með í þennan samanburð, þar sem gögnum um blæðingar og meðferð var safnað með sömu nákvæmni (same level of granularity) og notuð var í HAVEN 3-rannsókninni.

Rannsóknin án inngripa (NIS) var áhorfsrannsókn (observational study) með það að aðalmarkmiði að safna ítarlegum klínískum upplýsingum um blæðingatilvik og lyfjanotkun við dreyrasyki hjá sjúklingum með dreyrasyki A, án þess að inngripum væri beitt í rannsókninni.

Sjúklingar (≥ 12 ára) með dreyrasyki A með mótefnum gegn storkuþætti VIII (rannsókn BH29884 – HAVEN 1)

HAVEN 1-rannsóknin var slembiröðuð, fjölsetra, opin klínísk rannsókn hjá 109 karlkyns sjúklingum á unglings- og fullorðinsaldri (≥ 12 ára) með dreyrasyki A og mótefni gegn storkuþætti VIII, sem áður höfðu fengið meðferð með hjáleidarlyfjum (aPCC og rFVIIa), annaðhvort til að bregðast við blæðingum eða fyrirbyggjandi. Í rannsókninni fengu sjúklingarnir fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra einu sinni í viku (hópar A, C og D) - 3 mg/kg einu sinni í viku í 4 vikur, sem fylgt var eftir með 1,5 mg/kg einu sinni í viku – eða enga fyrirbyggjandi meðferð (hópur B). Sjúklingar sem slembiraðað var í hóp B gátu skipt yfir í fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra eftir að hafa lokið a.m.k. 24 vikum án fyrirbyggjandi meðferðar. Leyfilegt var að auka skammta í 3 mg/kg einu sinni í viku eftir 24 vikna fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra hjá sjúklingum sem fengu tvö eða fleiri skilgreind blæðingatilvik (þ.e. sjálfsprottin og staðfest klínískt mikilvæg blæðingatilvik sem komu fram við jafnvægi). Þegar frumgreining var framkvæmd var viðhaldsskammtur aukinn í 3 mg/kg einu sinni í viku hjá tveimur sjúklingum.

53 sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með hjáleidarlyfjum til að bregðast við blæðingum (eftir þörfum) var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra (hópur A) eða enga fyrirbyggjandi meðferð (hópur B), lagskipt eftir blæðingatiðni á undanförunum 24 vikum (<9 eða ≥9).

49 sjúklingar sem áður höfðu fengið fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfjum voru teknir inn í hóp C og fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra. Sjö sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með hjáleidarlyfjum til að bregðast við blæðingum (eftir þörfum) og höfðu tekið þátt í NIS-rannsókninni áður en þeir hófu þátttöku í þessari rannsókn, en gátu ekki hafið þátttöku í HAVEN 1-rannsókninni áður en lokað var fyrir inntöku í hópa A og B voru teknir inn í hóp D og fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta áhrif af fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra einu sinni í viku hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með hjáleidarlyfjum til að bregðast við blæðingum (eftir þörfum), borið saman við enga fyrirbyggjandi meðferð (hópur A borinn saman við hóp B) hvað varðar fjölda blæðinga sem þörfuðust meðferðar með storkuþáttum á tilteknum tíma (að lágmarki í 24 vikur eða þar til þátttöku í rannsókninni var hætt) (sjá töflu 6). Önnur viðbótarmarkmið með slembiröðuðum samanburði á hópum A og B voru mat á verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra einu sinni í viku til að draga úr tíðni allra blæðinga, sjálfsprotinna blæðinga, liðblæðinga og blæðinga í völdum liðum (target joints) (sjá töflu 6), auk mats á heilsutengdum lífsgæðum og heilbrigði sjúklinganna (sjá töflur 10 og 11). Meðallengd útsetningar (+SD) fyrir alla sjúklinga í rannsókninni var 21,38 vikur (12,01). Í mismunandi meðferðarhópum var meðallengd útsetningar (+SD) 28,86 vikur (8,37) fyrir meðferðarhóp A, 8,79 (3,62) fyrir meðferðarhóp B, 21,56 (11,85) fyrir meðferðarhóp C og 7,08 (3,89) fyrir meðferðarhóp D. Einn sjúklingur í meðferðarhóp A hætti þátttöku í rannsókninni áður en meðferð með Hemlibra hófst.

Í rannsókninni var einnig lagt mat á verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra einu sinni í viku í samanburði við fyrri meðferð með hjáleidarlyfjum, annaðhvort til að bregðast við blæðingum (eftir þörfum) eða fyrirbyggjandi (aðskilinn samanburður) hjá sjúklingum sem höfðu tekið þátt í NIS-rannsókninni áður en þeir hófu þátttöku í þessari rannsókn (hópar A og C, í þeirri röð) (sjá töflu 7).

Sjúklingar (≥12 ára) með dreyrasýki A með eða án mótefna gegn storkuþætti VIII (rannsókn BO39182 – HAVEN 4)

Notkun Hemlibra var rannsökuð í fjölsetra III. stigs klínískri rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, sem gerð var hjá 41 karlmanni, fullorðnum og á unglingsaldri (≥12 ára og >40 kg) með dreyrasýki A með mótefnum gegn storkuþætti VIII eða alvarlega dreyrasýki A án mótefna gegn storkuþætti VIII, sem áður höfðu fengið meðferð með hjáleidarlyfjum eða storkuþætti VIII, annaðhvort til að bregðast við blæðingum (eftir þörfum) eða fyrirbyggjandi. Sjúklingar fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra – 3 mg/kg einu sinni í viku í fjórar vikur og síðan 6 mg/kg á fjögurra vikna fresti. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta áhrif af fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra á fjögurra vikna fresti við að hafa viðunandi stjórn á blæðingum, metið út frá fjölda blæðinga sem voru meðhöndlaðar. Önnur markmið voru mat á klínískri verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra til að draga úr tíðni allra blæðinga, meðhöndlaðra sjálfsprotinna blæðinga, meðhöndlaðra liðblæðinga og meðhöndlaðra blæðinga í völdum liðum (target joints) (sjá töflu 8). Einnig var metið með spurningalista hvaða meðferð sjúklingum líkaði best.

Sjúklingar (á öllum aldri) með væga eða miðlungi alvarlega dreyrasýki A án mótefna gegn storkupætti VIII (BO41423-rannsóknin – HAVEN 6)

HAVEN 6-rannsóknin var fjölsetra, opin III. stigs rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, sem gerð var hjá 71 sjúklingi sem fékk meðferð með emicizumabi (á öllum aldri) með væga (n = 20 [28,2%]) eða miðlungi alvarlega (n = 51 [71,8%]) dreyrasýki A án mótefna gegn storkupætti VIII, þar sem tilefni var til fyrirbyggjandi meðferðar að mati rannsakanda. Flestir sjúklingar voru karlkyns (69 sjúklingar [97,2%]) en 2 voru kvenkyns (2,8%). Við inntöku í rannsóknina fengu 34 sjúklingar meðferð við blæðingatilvikum (47,9%) en 37 sjúklingar (52,1%) fengu fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti VIII. Sjúklingar fengu 3 mg/kg af Hemlibra undir húð einu sinni í viku fyrstu fjórar vikurnar og síðan frá og með viku 5 eftir eigin vali annað hvort 1,5 mg/kg einu sinni í viku (n = 24 [33,8%]), 3 mg/kg á tveggja vikna fresti (n = 39 [54,9%]) eða 6 mg/kg á fjögurra vikna fresti (n = 8 [11,3%]) sem viðhaldsmeðferð. Leyfilegt var að auka skammta í 3 mg/kg einu sinni í viku eftir 24 vikur hjá sjúklingum sem fengu tvö eða fleiri skilgreind blæðingatilvik (þ.e. sjálfsprottin klínískt mikilvæg blæðingatilvik sem komu fram við jafnvægi). Þegar áfangagreiningin var gerð höfðu viðhaldskammtar ekki verið auknir hjá neinum sjúklingi.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun var að meta verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra út frá fjölda blæðingatilvika sem þörfuðust meðferðar með storkupáttum á tilteknum tíma (þ.e. tíðni meðhöndlaðra blæðinga, sjá töflu 9). Önnur markmið voru að meta verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra út frá fjölda allra blæðingatilvika, sjálfsprottinna blæðinga, liðblæðinga og blæðinga í völdum liðum (target joints) á tilteknum tíma, auk þess að meta heilsutengd lífsgæði (HRQoL) á tilteknum tíma sem sjúklingar skráðu sjálfir með CATCH-spurningalistanum (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia).

Niðurstöður varðandi verkun

HAVEN 3

Niðurstöður varðandi verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra, borið saman við enga fyrirbyggjandi meðferð, með tilliti til tíðni meðhöndlaðra blæðinga, allra blæðinga, meðhöndlaðra sjálfsprottinna blæðinga, meðhöndlaðra liðblæðinga og meðhöndlaðra blæðinga í völdum liðum (target joints) eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4 HAVEN 3-rannsóknin: Árleg blæðingatíðni í hópunum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra og enga fyrirbyggjandi meðferð, sjúklingar ≥12 ára án mótefna gegn storkupætti VIII

Endapunktur	Hópur C: engin fyrirbyggjandi meðferð (N = 18)	Hópur A: 1,5 mg/kg af Hemlibra einu sinni í viku (N = 36)	Hópur B: 3 mg/kg af Hemlibra á 2 vikna fresti (N = 35)
Meðhöndlaðar blæðingar			
Árleg blæðingatíðni (95% öryggismörk)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	NA	96% (0,04); < 0,0001	97% (0,03); < 0,0001
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Miðgildi árlegrar blæðingatíðni (fjórðungabil (interquartile range))	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)

Endapunktur	Hópur C: engin fyrirbyggjandi meðferð (N = 18)	Hópur A: 1,5 mg/kg af Hemlibra einu sinni í viku (N = 36)	Hópur B: 3 mg/kg af Hemlibra á 2 vikna fresti (N = 35)
Allar blæðingar			
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	NA	95% (0,05); <0,0001	94% (0,06); <0,0001
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Meðhöndlaðar sjálfspottnar blæðingar			
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	NA	94% (0,06); <0,0001	98% (0,02); <0,0001
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Meðhöndlaðar liðblæðingar			
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	NA	96% (0,04); <0,0001	97% (0,03); <0,0001
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Meðhöndlaðar blæðingar í völdum liðum			
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	NA	95% (0,05); <0,0001	95% (0,05); <0,0001
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
<p>Tíðnihlutfall og öryggismörk metin samkvæmt NBR-líkani (negative binomial regression) og p-gildi samkvæmt lagskiptu Wald-prófi, sem bar saman blæðingatiðni milli tiltekinnna hópa.</p> <p>Hópur C: nær eingöngu til tímans sem engin fyrirbyggjandi meðferð var veitt.</p> <p>Skilgreiningar á blæðingum voru aðlagðar samkvæmt ISTH-viðmiðum.</p> <p>Meðhöndlaðar blæðingar = blæðingar sem meðhöndlaðar voru með storkuþætti VIII.</p> <p>Allar blæðingar = blæðingar, hvort sem þær voru meðhöndlaðar með storkuþætti VIII eða ekki.</p> <p>Eingöngu gögn fyrir tímabilið fram að aukningu skammta, fyrir þá sjúklinga sem það var gert hjá.</p> <p>Upphafsskammtur sjúklinga sem voru útsettir fyrir emicizumabi var 3 mg/kg/viku í 4 vikur.</p> <p>Fjórðungabil (interquartile range) = 25. hundraðshluti (percentile) til 75. hundraðshluta.</p> <p>NA = Á ekki við (Not Applicable)</p>			

Samanburður á gögnum fyrir sömu sjúklinga í klínísku rannsókninni HAVEN 3 sýndi að fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra leiddi til tölfræðilega marktækrar ($p < 0,0001$) minnkunar (68%) á tíðni meðhöndlaðra blæðinga, borið saman við fyrri fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti VIII í NIS-rannsókninni, áður en sjúklingarnir hófu þátttöku í þessari rannsókn (sjá töflu 5).

Tafla 5 HAVEN 3-rannsóknin: Samanburður árlegrar blæðingátíðni (meðhöndlaðar blæðingar) hjá sömu sjúklingum við fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra og fyrri fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti VIII

Endapunktur	Hópur D NIS: Fyrri fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti VIII (N = 48)	Hópur D: Hemlibra 1,5 mg/kg einu sinni í viku (N = 48)
Miðgildi lengdar verkunartímabils (vikur)	30,1	33,7
Meðhöndlaðar blæðingar		
Árleg blæðingátíðni (95% öryggismörk)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	68% (0,32); <0,0001	
% sjúklinga með engar blæðingar (95% öryggismörk)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Miðgildi árlegrar blæðingátíðni (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
<p>Tíðnihlutfall og öryggismörk metin samkvæmt NBR-líkani (negative binomial regression) og p-gildi samkvæmt lagskiptu Wald-prófi, sem bar saman árlega blæðingátíðni milli hópa. Samanburðargögn fyrir sömu sjúklinga úr NIS-rannsókninni. Eingöngu sjúklingar sem tóku þátt í bæði NIS-rannsókninni og HAVEN 3-rannsókninni eru með í samanburðinum.</p> <p>Eingöngu gögn fyrir tímabilið fram að aukningu skammta, fyrir þá sjúklinga sem það var gert hjá. Meðhöndlaðar blæðingar = blæðingar sem meðhöndlaðar voru með storkupætti VIII. Skilgreiningar á blæðingum voru aðlagðar samkvæmt ISTH-viðmiðum. IQR = fjórðungabil (interquartile range, 25. til 75. hundraðshluti (percentile)).</p> <p>Þó meðferðarheldni væri betri við fyrirbyggjandi meðferð með emicizumabi en við fyrri fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti VIII var ekki greinanlegur neinn munur á árlegri blæðingátíðni milli sjúklinga með $\geq 80\%$ meðferðarheldni og sjúklinga með $< 80\%$ meðferðarheldni við fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti VIII, samkvæmt venjulegum notkunarleiddbeiningum (gæta þarf varúðar við túlkun gagnanna vegna lítills þýðis).</p> <p>Vegna stutts helmingunartíma storkupáttar VIII er ekki búist við að áhrifa hans gæti áfram eftir að meðferðinni er hætt.</p> <p>Eingöngu þurfti að gefa fimm fyrstu skammtana af emicizumabi undir eftirliti, til að tryggja öryggi og rétta inndælingartækni. Svipað því sem við á um fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti VIII var leyft að gefa alla síðari skammta af emicizumabi heima fyrir.</p> <p>Allir sjúklingar fengu meðferð hjá sérfræðingum í dreyrasýki, sem staðfestu að sjúklingar sem tóku þátt í samanburði á gögnum fyrir sömu sjúklinga höfðu fengið fullnægjandi fyrirbyggjandi meðferð, sem styður það að venjuleg fyrirbyggjandi meðferð hafi verið jafngild á öllum meðferðarstöðvum og fyrir alla sjúklinga.</p>		

HAVEN 1

Niðurstöður varðandi verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra, borið saman við enga fyrirbyggjandi meðferð, með tilliti til tíðni meðhöndlaðra blæðinga, allra blæðinga, meðhöndlaðra sjálfsprottinna blæðinga, meðhöndlaðra liðblæðinga og meðhöndlaðra blæðinga í völdum liðum (target joints) eru sýndar í töflu 6.

Tafla 6 HAVEN 1-rannsóknin: Árleg blæðingatiðni í hópunum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra og enga fyrirbyggjandi meðferð, sjúklingar ≥ 12 ára með mótefni gegn storkupætti VIII

Endapunktur	Hópur B: engin fyrirbyggjandi meðferð	Hópur A: 1,5 mg/kg af Hemlibra einu sinni í viku
	N=18	N=35
Meðhöndlaðar blæðingar		
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	87% (0,13); <0,0001	
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Miðgildi árlegrar blæðingatiðni (fjórðungabil (interquartile range))	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Allar blæðingar		
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	80% (0,20); <0,0001	
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Meðhöndlaðar sjálfsprottnar blæðingar		
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	92% (0,08); <0,0001	
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Meðhöndlaðar liðblæðingar		
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	89% (0,11); 0,0050	
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Meðhöndlaðar blæðingar í völdum liðum		
Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	95% (0,05); 0,0002	
% sjúklinga án blæðinga (95% öryggismörk)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Tíðnihlutfall og öryggismörk metin samkvæmt NBR-líkani (negative binomial regression) og p-gildi samkvæmt lagskiptu Wald-prófi, sem bar saman blæðingatiðni milli tiltekinna hópa. Hópur B: nær eingöngu til tímans sem engin fyrirbyggjandi meðferð var veitt. Skilgreiningar á blæðingum voru aðlagðar samkvæmt ISTH-viðmiðum. Meðhöndlaðar blæðingar = blæðingar sem meðhöndlaðar voru með hjáleidarlyfjum. Allar blæðingar = blæðingar, hvort sem þær voru meðhöndlaðar með hjáleidarlyfjum eða ekki. Eingöngu gögn fyrir tímabilið fram að aukningu skammta, fyrir þá sjúklinga sem það var gert hjá. Upphafsskammtur sjúklinga sem voru útsettir fyrir emicizumabi var 3 mg/kg/viku í 4 vikur. Fjórðungabil (interquartile range) = 25. hundraðshluti (percentile) til 75. hundraðshluta.		

Samanburður á gögnum fyrir sömu sjúklinga í HAVEN 1-rannsókninni sýndi að fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra leiddi til tölfræðilega marktæktrar ($p = 0,0003$) minnkunar (79%) á tíðni meðhöndlaðra blæðinga, sem skipti máli klínískt, miðað við fyrri fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfjum í NIS-rannsókninni, áður en sjúklingarnir hófu þátttöku í þessari rannsókn (sjá töflu 7).

Tafla 7 HAVEN 1-rannsóknin: Samanburður árlegrar blæðingartíðni (meðhöndlaðar blæðinga) hjá sömu sjúklingum við fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra og fyrri fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfjum (sjúklingar úr NIS-rannsókninni)

Endapunktur	Hópur C _{NIS} : fyrri fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfi	Hópur C: 1,5 mg/kg af Hemlibra einu sinni í viku
	N=24	N=24
Meðhöndlaðar blæðingar		
Árleg blæðingartíðni (95% öryggismörk)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% sjúklinga með engar blæðingar (95% öryggismörk)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Miðgildi árlegrar blæðingartíðni (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% minnkun (tíðnihlutfall); p-gildi	79% (0,21); 0,0003	
<p>Tíðnihlutfall og öryggismörk metin samkvæmt NBR-líkani (negative binomial regression) og p-gildi samkvæmt lagskiptu Wald-prófi, sem bar saman árlega blæðingartíðni milli hópa. Samanburðargögn fyrir sömu sjúklinga úr NIS-rannsókninni. Eingöngu sjúklingar sem tóku þátt í bæði NIS-rannsókninni og HAVEN 1-rannsókninni eru með í samanburðinum.</p> <p>Eingöngu gögn fyrir tímabilið fram að aukningu skammta, fyrir þá sjúklinga sem það var gert hjá. Meðhöndlaðar blæðingar = blæðingar sem meðhöndlaðar voru með hjáleidarlyfjum. Skilgreiningar á blæðingum voru aðlagðar samkvæmt ISTH-viðmiðum. IQR = fjórðungabil (interquartile range, 25. til 75. hundraðshluti (percentile)).</p> <p>Þó meðferðarheldni væri betri við fyrirbyggjandi meðferð með emicizumabi en við fyrri fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfi var ekki greinanlegur neinn munur á árlegri blæðingartíðni milli sjúklinga með $\geq 80\%$ meðferðarheldni og sjúklinga með $< 80\%$ meðferðarheldni við fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfi, samkvæmt venjulegum notkunarleiðbeiningum (gæta þarf varúðar við túlkun gagnanna vegna lítils þýðis).</p> <p>Vegna stutts helmingunartíma hjáleidarlyfja er ekki búist við að áhrifa þeirra gæti áfram eftir að meðferðinni er hætt.</p> <p>Eingöngu þurfti að gefa fimm fyrstu skammtana af emicizumabi undir eftirliti, til að tryggja öryggi og rétta inndælingartækni. Svipað því sem við á um fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfi var leyft að gefa alla síðari skammta af emicizumabi heima fyrir.</p>		

HAVEN 4

Frumgreining á niðurstöðum varðandi verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra á fjögurra vikna fresti með tilliti til tíðni meðhöndlaðra blæðinga, allra blæðinga, meðhöndlaðra sjálfsprotinna blæðinga, meðhöndlaðra liðblæðinga og meðhöndlaðra blæðinga í völdum liðum (target joints) er sýnd í töflu 8. Verkun var metin hjá 41 sjúklingi ≥ 12 ára og var miðgildi tíma sem fylgst var með sjúklingunum 25,6 vikur (á bilinu 24,1-29,4 vikur).

Tafla 8 HAVEN 4-rannsóknin: Árleg blæðingátíðni við fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra hjá sjúklingum ≥ 12 ára, með eða án mótefna gegn storkupætti VIII

Endapunktur	Hemlibra 6mg/kg á 4 vikna fresti		
	^a Árleg blæðingátíðni (95% öryggismörk)	^b Miðgildi árlegrar blæðingátíðni (IQR)	% sjúklinga með engar blæðingar (95% öryggismörk)
N	41	41	41
Meðhöndlaðar blæðingar	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Allar blæðingar	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Meðhöndlaðar sjálfsprottunar blæðingar	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Meðhöndlaðar liðblæðingar	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Meðhöndlaðar blæðingar í völdum liðum	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Reiknað samkvæmt NBR-líkani (negative binomial regression) ^b Reiknuð árleg blæðingátíðni Skilgreiningar á blæðingum voru aðlagðar samkvæmt ISTH-viðmiðum. Meðhöndlaðar blæðingar: blæðingar sem meðhöndlaðar voru með storkupætti VIII eða storkupætti VIIa framleiddum með erfðatækni. Allar blæðingar: blæðingar, hvort sem þær voru meðhöndlaðar með storkupætti VIII eða storkupætti VIIa framleiddum með erfðatækni eða ekki. Upphafsskammtur sjúklinga sem voru útsettir fyrir emicizumabi var 3 mg/kg/viku í 4 vikur. IQR = Fjórðungabil (interquartile range) = 25. hundradshluti (percentile) til 75. hundradshluta.			

HAVEN 6 (áfangagreining)

Virgni var metin hjá 51 sjúklingi með miðlungi alvarlega dreyrasýki A, á aldrinum 2 til 56 ára, og var miðgildi lengdar eftirfylgnitíma 30,4 vikur (á bilinu 17,4 – 61,7). Niðurstöður áfangagreiningar á verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega dreyrasýki A (sjá kafla 4.1), varðandi tíðni meðhöndlaðra blæðinga, allra blæðinga, meðhöndlaðra sjálfsprottinna blæðinga, meðhöndlaðra liðblæðinga og meðhöndlaðra blæðinga í völdum liðum (target joints) eru sýndar í töflu 9.

Tafla 9 HAVEN 6-rannsóknin: Árleg blæðingatiðni við fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega dreyrasýki A, án mótefna gegn storkupætti VIII

	°Hemlibra 1,5 mg/kg einu sinni í viku, 3 mg/kg á 2 vikna fresti eða 6 mg/kg á 4 vikna fresti		
Endapunktur	^a Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk)	^b Miðgildi árlegrar blæðingatiðni (IQR)	% sjúklinga með engar blæðingar (95% öryggismörk)
N	51	51	51
Meðhöndlaðar blæðingar	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Allar blæðingar	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Meðhöndlaðar sjálfsprotttnar blæðingar	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Meðhöndlaðar liðblæðingar	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Meðhöndlaðar blæðingar í völdum liðum	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]

^a Reiknað samkvæmt NBR-líkani (negative binomial regression)
^b Reiknuð árleg blæðingatiðni
Skilgreiningar á blæðingum voru aðlagðar samkvæmt ISTH-viðmiðum.
Meðhöndlaðar blæðingar: blæðingar sem meðhöndlaðar voru með storkupætti VIII.
Allar blæðingar: blæðingar, hvort sem þær voru meðhöndlaðar með storkupætti VIII eða ekki.
Upphafsskammtur sjúklinga sem voru útsettir fyrir emicizumabi var 3 mg/kg/viku í 4 vikur.
IQR = Fjórðungabil (interquartile range) = 25. hundraðshluti (percentile) til 75. hundraðshluta
° 1,5 mg/kg einu sinni í viku (n = 16); 3 mg/kg á 2 vikna fresti (n = 30); 6 mg/kg á 4 vikna fresti (n = 5)

Aðferðir til að meta heilsutengdan árangur

Í HAVEN klínísku rannsóknunum var lagt mat á heilsutengd lífsgæði (HRQoL) og heilsufar, með mati á klínískum árangri. Í HAVEN 1-rannsókninni var það gert með Haem-A-QoL (Haemophilia-Specific Quality of Life) spurningalistanum fyrir fullorðna (≥ 18 ára) og í HAVEN 2-rannsókninni var það gert með samsvarandi lista (Haemo-QoL-SF) fyrir unglunga (8 til <18 ára), þar sem líkamleg heilsufarsstig (Physical Health Score) (þ.e. sársaukafull bólga, liðverkir, verkir við hreyfingu, erfiðleikar við langa göngu og þörf fyrir aukinn undirbúningstíma) og heildarstig (öll stig lögð saman) voru skilgreindar mælibreytur samkvæmt rannsóknaráætlun. Í HAVEN 2-rannsókninni var auk þess notaður með aðlagður InhibQoL spurningalisti sem tók tillit til álags á umönnunaraðila til að fá mat umönnunaraðila á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum á barnsaldri, <12 ára. Í HAVEN 6-rannsókninni var lagt mat á heilsutengd lífsgæði hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri, auk umönnunaraðila sjúklinga á barnsaldri, með CATCH-spurningalistanum (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia). Könnuð var skynjun áhættu, auk áhrifa dreyrasýki á daglegar athafnir, félagslega virkni, tómstundastarf og vinnu/skóla, auk þess hve uppteknir sjúklingar voru af sjúkdómnum (preoccupation) og álags af meðferðinni. Breytingar á heilsufari voru metnar með því að skoða tvo hluta EQ-5D-5L-spurningalistans (EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire), þ.e. starfrænan kvarða (Index Utility Score) og sjónrænan kvarða (Visual Analog Scale).

HAVEN 1 heilsutengdur árangur

Í þessari rannsókn voru heildarstig og stig fyrir líkamlega heilsu við upphaf rannsóknarinnar svipuð fyrir hópana óháð því hvort þeir fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra eða ekki (heildarstig voru að meðaltali 41,14 og 44,58, í þeirri röð, og stig fyrir líkamlega heilsu voru að meðaltali 52,41 og 57,19, í þeirri röð). Í töflu 10 er samantekt á samanburði milli hópsins sem fékk fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra (hópur A) og hópsins sem ekki fékk fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra (hópur B) varðandi heildarstig og stig fyrir líkamlega heilsu á Haem-A-QoL kvarðanum eftir 24 vikna

meðferð, eftir leiðréttingu fyrir upphafsgildum. Við mat í viku 25 var sýnt fram á tölfræðilega marktæka bætingu á fyrirfram skilgreindum endapunkti Haem-A-QoL spurningalistans hvað varðar stig fyrir líkamlega heilsu, sem skipti máli klínískt, hjá hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra einu sinni í viku, borið saman við hópinn sem fékk enga fyrirbyggjandi meðferð.

Tafla 10 HAVEN 1-rannsóknin: Breytingar á líkamlegum heilsufarsstigum og heildarstigum samkvæmt Haem-A-QoL spurningalistanum við fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra og enga fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum ≥ 18 ára með mótefni gegn storkupætti VIII

Haem-A-QoL spurningalistinn í viku 25	Hópur B: engin fyrirbyggjandi meðferð (N=14)	Hópur A: 1,5 mg/kg af Hemlibra einu sinni í viku (N=25)
Líkamleg heilsufarsstig (á bilinu 0-100)		
Leiðrétt meðaltal	54,17	32,61
Mismunur leiðréttra meðaltala (95% öryggismörk)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-gildi	0,0029	
Heildarstig (á bilinu 0-100)		
Leiðrétt meðaltal	43,21	29,2
Mismunur leiðréttra meðaltala (95% öryggismörk)	14,01 (5,56; 22,45)	
<p>Hópur B: nær eingöngu til tímans sem engin fyrirbyggjandi meðferð var veitt. Eingöngu gögn fyrir tímabilið fram að aukningu skammta, fyrir þá sjúklinga sem það var gert hjá. Upphafsskammtur sjúklinga sem voru útsettir fyrir emicizumabi var 3 mg/kg/viku í 4 vikur. Haem-A-QoL kvarðinn nær frá 1 til 100, lægri stig þýða meiri lífsgæði. Munur sem skipti máli klínískt: heildarstig: 7 stig; líkamleg heilsa: 10 stig. Greiningar byggja á gögnum frá einstaklingum sem svöruðu bæði í upphafi meðferðar og við mat í viku 25.</p>		

Heilsufarstengdur árangur í HAVEN 1-rannsókninni

Í töflu 11 er samantekt á samanburði milli hópsins sem fékk fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra (hópur A) og hópsins sem ekki fékk fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra (hópur B) hvað varðar starfrænan mælikvarða (index utility scale, IUS) og sjónrænan mælikvarða (visual analogue scale, VAS) EQ-5D-5L spurningalistans eftir 24 vikna meðferð, eftir leiðréttingu fyrir upphafsgildum.

Tafla 11 HAVEN 1-rannsóknin: Stig samkvæmt EQ-5D-5L spurningalistanum hjá sjúklingum ≥12 ára í viku 25

Stig samkvæmt EQ-5D-5L spurningalistanum eftir 24 vikur	Hópur B: engin fyrirbyggjandi meðferð (N=16)	Hópur A: 1,5 mg/kg af Hemlibra einu sinni í viku (N=29)
Sjónrænn mælikvarði (visual analogue scale)		
Leiðrétt meðaltal	74,36	84,08
Mismunur leiðréttra meðaltala (95% öryggismörk)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Starfrænn mælikvarði (index utility score)		
Leiðrétt meðaltal	0,65	0,81
Mismunur leiðréttra meðaltala (95% öryggismörk)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
<p>Hópur B: nær eingöngu til tímans sem engin fyrirbyggjandi meðferð var veitt. Eingöngu gögn fyrir tímabilið fram að aukningu skammta, fyrir þá sjúklinga sem það var gert hjá. Upphafsskammtur sjúklinga sem voru útsettir fyrir emicizumabi var 3 mg/kg/viku í 4 vikur. Hærri stig þýða meiri lífsgæði.</p> <p>Munur sem skipti máli klínískt: sjónrænn mælikvarði: 7 stig; starfrænn mælikvarði: 0,07 stig.</p> <p>Greiningar byggja á gögnum frá einstaklingum sem svöruðu bæði í upphafi meðferðar og við mat í viku 25.</p>		

HAVEN 6 heilsutengdur árangur

Í HAVEN 6-rannsókninni var lagt mat á heilsutengd lífsgæði hjá sjúklingum á öllum aldri með miðlungi alvarlega dreyrasyki A í viku 25, með CATCH-spurningalistanum. CATCH-spurningalistinn (útgáfa 1.0) er gildað verkfæri til að meta áhrif af dreyrasyki og meðferðinni við sjúkdómnum. Mismunandi útgáfur spurningalistans eru tiltækar fyrir fullorðna sjúklinga, sjúklinga á barnsaldri og umönnunaraðila sjúklinga á barnsaldri. Heilsutengd lífsgæði hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra voru almennt stöðug, en almennt sást bæting varðandi þann hluta CATCH sem mælir álag af meðferðinni, þvert á svarendahópa.

Börn

Börn (<12 ára eða á aldrinum 12 til 17 ára, sem vógu <40 kg) með dreyrasyki A með mótefnum gegn storkuþætti VIII (rannsókn BH29992 – HAVEN 2)

Fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra einu sinni í viku var metin í fjölsetra, opinni klínískri rannsókn hjá börnum (<12 ára eða 12 til 17 ára sem vógu <40 kg) með dreyrasyki A og mótefni gegn storkuþætti VIII, þar sem allir fengu sömu meðferð. Sjúklingar fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra í skömmtum sem námu 3 mg/kg einu sinni í viku í 4 vikur, sem fylgt var eftir með 1,5 mg/kg einu sinni í viku.

Í rannsókninni var lagt mat á lyfjahvörf, öryggi og verkun, þ.m.t. verkun fyrirbyggjandi meðferðar með Hemlibra einu sinni í viku í samanburði við fyrri meðferð með hjáleidarlyfjum, annaðhvort til að bregðast við blæðingum eða fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem höfðu tekið þátt í NIS-rannsókninni áður en þeir hófu þátttöku í þessari rannsókn (samanburður gagna um sömu sjúklinga).

Niðurstöður varðandi verkun

HAVEN 2-rannsóknin (áfangagreining)

Þegar áfangagreiningin var gerð var verkun metin hjá 59 sjúklingum <12 ára sem höfðu fengið fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra einu sinni í viku í a.m.k. 12 vikur, þ.á m. voru fjórir sjúklingar <2 ára, 17 sjúklingar 2 til <6 ára og 38 sjúklingar 6 til <12 ára. Árleg blæðingatíðni og hlutfall

sjúklinga með engar blæðingar voru reiknuð út (sjá töflu 12). Miðgildi tíma sem fylgst var með sjúklingunum var 29,6 vikur (á bilinu 18,4 til 63,0 vikur).

Tafla 12 HAVEN 2-rannsóknin: Yfirlit yfir verkun (áfangagreining)

Endapunktur	^a Árleg blæðingatiðni (95% öryggismörk) ^b N = 59	^c Miðgildi árlegrar blæðingatiðni (IQR) ^b N = 59	% með engar blæðingar (95% öryggismörk) ^b N = 59
Meðhöndlaðar blæðingar	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Allar blæðingar	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Meðhöndlaðar sjálfsprotttnar blæðingar	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Meðhöndlaðar liðblæðingar	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Meðhöndlaðar blæðingar í völdum liðum	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
<p>IQR = Fjórðungabil (interquartile range) = 25. hundraðshluti (percentile) til 75. hundraðshluta</p> <p>^a Reiknað samkvæmt NBR-líkani (negative binomial regression).</p> <p>^b Gögn um verkun hjá meðhöndluðum sjúklingum <12 ára sem höfðu tekið þátt í HAVEN 2-rannsókninni í a.m.k. 12 vikur (N = 59), þar sem aðalmarkmið rannsóknarinnar var að rannsaka meðferðaráhrif með tilliti til aldurs.</p> <p>^c Reiknuð árleg blæðingatiðni</p> <p>Skilgreiningar á blæðingum voru aðlagðar samkvæmt ISTH-viðmiðum.</p> <p>Meðhöndlaðar blæðingar: blæðingar sem meðhöndlaðar voru með hjáleidarlyfjum.</p> <p>Allar blæðingar: blæðingar, hvort sem þær voru meðhöndlaðar með hjáleidarlyfjum eða ekki.</p> <p>Upphafsskammtur sjúklinga sem voru útsettir fyrir emicizumabi var 3 mg/kg/viku í 4 vikur.</p>			

Samanburður á gögnum fyrir sömu sjúklinga sýndi að fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra einu sinni í viku leiddi til klínískt mikilvægrar minnkunar (98%) á tíðni meðhöndlaðra blæðingatilvika hjá 18 sjúklingum á barnsaldri sem höfðu fengið fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra í a.m.k. 12 vikur, borið saman við blæðingatiðni þeirra í NIS-rannsókninni áður en þeir hófu þátttöku í þessari rannsókn (tafla 13).

Tafla 13 HAVEN 2-rannsóknin: Samanburður árlegrar blæðingátíðni (meðhöndlaðar blæðingar) hjá sömu sjúklingum við fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra og fyrri fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfjum

Endapunktur	Fyrri meðferð með hjáleidarlyfi* (N = 18)	Fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra (N = 18)
Meðhöndlaðar blæðingar		
Árleg blæðingátíðni (95% öryggismörk)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% minnkun (tíðnihlutfall)	98% (0,02)	
% sjúklingar með engar blæðingar (95% öryggismörk)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Miðgildi árlegrar blæðingátíðni (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
<p>* Fyrri fyrirbyggjandi meðferð hjá 15 af 18 sjúklingum; fyrri meðferð við blæðingum (eftir þörfum) hjá 3 sjúklingum Tíðnihlutfall og öryggismörk metin samkvæmt NBR-líkani (negative binomial regression) og p-gildi samkvæmt lagskiptu Wald-prófi, sem bar saman árlega blæðingátíðni milli tiltekinna hópa. Samanburðargögn fyrir sömu sjúklinga úr NIS-rannsókninni. Eingöngu sjúklingar sem tóku þátt í bæði NIS-rannsókninni og HAVEN 2-rannsókninni eru með í samanburðinum. Skilgreiningar á blæðingum voru aðlagðar samkvæmt ISTH-viðmiðum. Meðhöndlaðar blæðingar: blæðingar sem meðhöndlaðar voru með hjáleidarlyfjum. Upphafsskammtur sjúklinga sem voru útsettir fyrir emicizumabi var 3 mg/kg/viku í 4 vikur. IQR = Fjórðungabil (interquartile range) = 25. hundraðshluti (percentile) til 75. hundraðshluta.</p> <p>Þó meðferðarheldni væri betri við fyrirbyggjandi meðferð með emicizumabi en við fyrri fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfi var ekki greinanlegur neinn munur á árlegri blæðingátíðni milli sjúklinga með $\geq 80\%$ meðferðarheldni og sjúklinga með $< 80\%$ meðferðarheldni við fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfi, samkvæmt venjulegum notkunarleiðbeiningum (gæta þarf varúðar við túlkun gagnanna vegna lítils þýðis).</p> <p>Vegna stutts helmingunartíma hjáleidarlyfja er ekki búist við að áhrifa þeirra gæti áfram eftir að meðferðinni er hætt.</p> <p>Eingöngu þurfti að gefa fimm fyrstu skammtana af emicizumabi undir eftirliti, til að tryggja öryggi og rétta inndælingartækni. Svipað því sem við á um fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfi var leyft að gefa alla síðari skammta af emicizumabi heima fyrir.</p>		

Niðurstöður varðandi heilsufarstengdan árangur hjá börnum

Heilsufarstengdur árangur í HAVEN 2-rannsókninni

Í HAVEN 2-rannsókninni voru heilsutengd lífsgæði (Health-related Quality of life, HRQoL) hjá sjúklingum ≥ 8 til < 12 ára metin í viku 25 með Haemo-QoL-SF spurningalistanum fyrir börn (sjá töflu 14). Með Haemo-QoL-SF spurningalistanum er hægt að fá gagnlega og áreiðanlega mælingu á heilsutengdum lífsgæðum.

Heilsutengd lífsgæði hjá sjúklingum < 12 ára voru einnig metin í viku 25 með aðlöguðum InhibQoL spurningalista sem tók tillit til álags á umönnunaraðila og svarað var af þeim (sjá töflu 14). Með aðlagða InhibQoL spurningalistanum er hægt að fá gagnlega og áreiðanlega mælingu á heilsutengdum lífsgæðum.

Tafla 14 HAVEN 2-rannsóknin: Breytingar á líkamlegum heilsufarsstigum frá upphafi fram í viku 25 hjá sjúklingum (<12 ára) eftir fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra, skráð af sjúklingum og umönnunaraðilum

	Haemo-QoL-SF skor
Líkamleg heilsufarsstig (á bilinu 0 til 100)^a	
Meðalstig í upphafi (95% öryggismörk) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Meðalbreyting frá upphafi (95% öryggismörk) (n = 15)	-21,7 (-37,1 – -6,3)
	Aðlagð InhibQoL skor, með tilliti til álags á umönnunaraðila
Líkamleg heilsufarsstig (á bilinu 0 til 100)^a	
Meðalstig í upphafi (95% öryggismörk) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Meðalbreyting frá upphafi (95% öryggismörk) (n = 43)	-32,4 (-38,6 – -26,2)
^a Lægri stig (lækkun stiga) endurspeglar betri virkni. Greiningar byggja á gögnum frá einstaklingum sem svöruðu bæði í upphafi meðferðar og við mat í viku 25.	

Takmörkuð reynsla er af notkun hjáleidarlyfja eða storkupáttar VIII við skurðaðgerðir og önnur inngríp. Notkun hjáleidarlyfja eða storkupáttar VIII við skurðaðgerðir og önnur inngríp var ákveðin af rannsakanda.

Ef gegnumbrotsblæðingar verða hjá sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með emicizumabi á að bregðast við með þeim meðferðarúrræðum sem tiltæk eru. Leiðbeiningar um notkun hjáleidarlyfja eru í kafla 4.4.

Ónæmissvörun

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru til lækninga er hugsanlegt að ónæmissvörun komi fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með emicizumabi. Alls var leitað að mótefnum gegn emicizumabi hjá 739 sjúklingum í sameinuðum klínískum rannsóknum. Þrjátíu og sex sjúklingar (4,9%) voru jákvæðir fyrir mótefnum gegn emicizumabi. Hjá 19 sjúklingum (2,6%) voru mótefni gegn emicizumabi hlutleysandi *in vitro*. Af þessum 19 sjúklingum höfðu hlutleysandi mótefni gegn emicizumabi engin áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf eða verkun Hemlibra hjá 15 sjúklingum, en minnkuð þéttni emicizumabs í plasma sást hjá fjórum sjúklingum (0,5%). Hjá einum sjúklingi (0,1%) með hlutleysandi mótefni gegn emicizumabi og minnkaða þéttni emicizumabs í plasma minnkaði verkun eftir fimm vikna meðferð og var meðferð með Hemlibra hætt. Í heild voru öryggisupplýsingar Hemlibra svipaðar hjá sjúklingum sem mynduðu mótefni gegn emicizumabi (þ.m.t. hlutleysandi mótefni) og þeim sem gerðu það ekki (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Aldraðir

Gögn úr klínísku rannsóknunum HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 og HAVEN 6 styðja notkun Hemlibra hjá sjúklingum 65 ára og eldri með dreyrasyki A. Takmörkuð gögn benda ekki til þess að munur sé á verkun eða öryggi hjá sjúklingum 65 ára og eldri og þeim sem yngri eru.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf emicizumabs voru metin með óhólfaðri greiningu hjá heilbrigðum einstaklingum, auk þýðisgreiningar á lyfjahvörfum í gagnagrunni sem í var 389 einstaklingar með dreyrasyki A.

Frásög

Helmingunartími frásogs eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með dreyrasyki A var 1,6 dagar.

Eftir endurtekna skammta sem námu 3 mg/kg undir húð hjá sjúklingum með dreyrasyki A einu sinni í viku fyrstu 4 vikurnar náði meðaltal lággildis (\pm SD) emicizumabs í plasma $52,6\pm 13,6$ μ g/ml í viku 5.

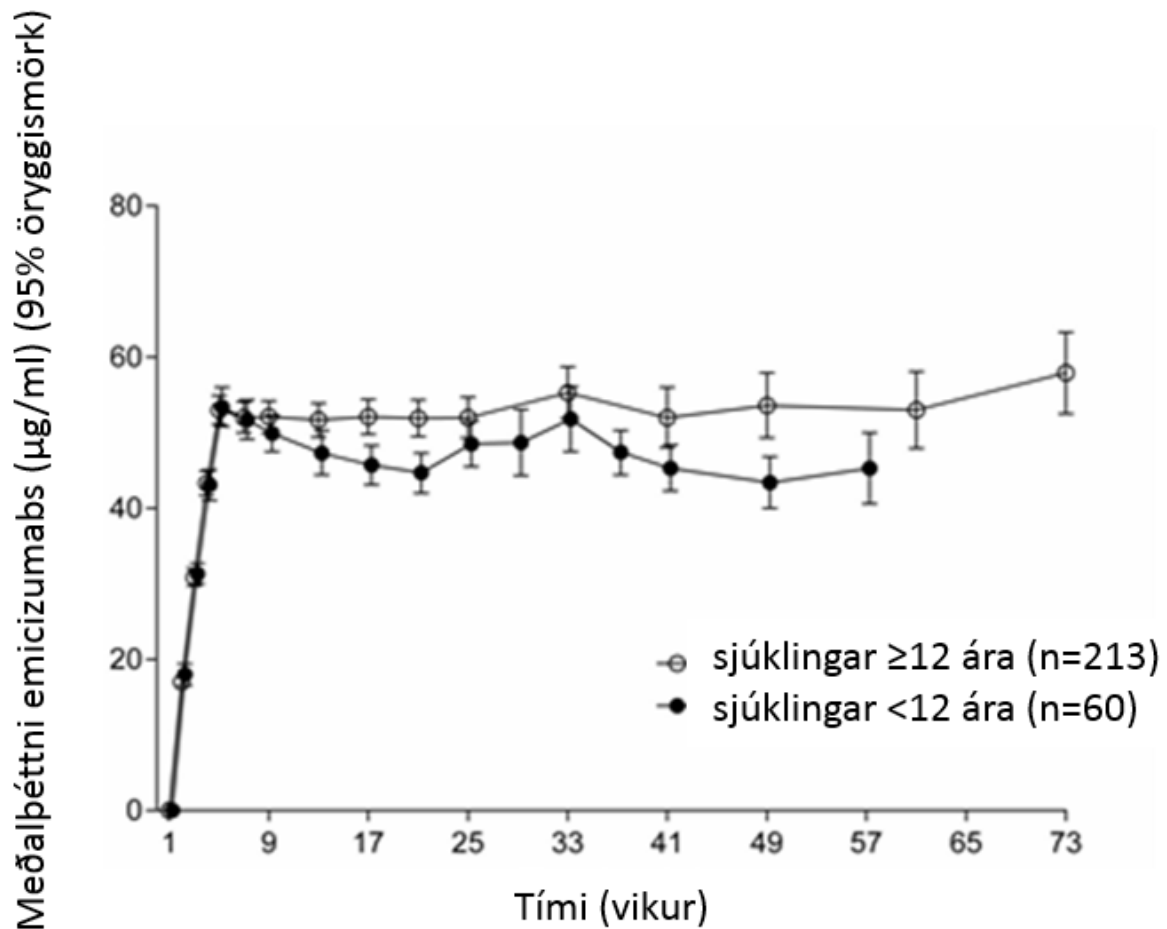
Spáð meðaltöl (\pm SD) lággildis (C_{trough}) og hággildis (C_{max}) og hlutföll $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ við jafnvægi við ráðlagða viðhaldsskammta sem námu 1,5 mg/kg einu sinni í viku, 3 mg/kg á tveggja vikna fresti og 6 mg/kg á fjögurra vikna fresti eru sýnd í töflu 15.

Tafla 15 Meðalþéttni emicizumabs við jafnvægi (\pm SD)

Breyta	Viðhaldsskammtur		
	1,5 mg/kg QW	3 mg/kg Q2W	6 mg/kg Q4W
$C_{\text{max, ss}}$ (μ g/ml)	54,9 \pm 15,9	58,1 \pm 16,5	66,8 \pm 17,7
$C_{\text{avg, ss}}$ (μ g/ml)	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7
$C_{\text{trough, ss}}$ (μ g/ml)	51,1 \pm 15,3	46,7 \pm 16,9	38,3 \pm 14,3
Hlutfall $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$	1,08 \pm 0,03	1,26 \pm 0,12	1,85 \pm 0,46
$C_{\text{avg, ss}}$ = meðalþéttni við jafnvægi; $C_{\text{max, ss}}$ = hámarksþéttni í plasma við jafnvægi; $C_{\text{trough, ss}}$ = lágmarksþéttni við jafnvægi; QW = einu sinni í viku; Q2W = á tveggja vikna fresti; Q4W = á fjögurra vikna fresti. Lyfjahvarfabreytur voru reiknaðar út frá þýðislíkani fyrir lyfjahvörf.			

Svipað lyfjahvarfasnið sást eftir skömmtun einu sinni í viku (3 mg/kg/viku í 4 vikur og síðan 1,5 mg/kg/viku) hjá fullorðnum/unglingum (\geq 12 ára) og börnum (<12 ára) (sjá mynd 1).

Mynd 1: Meðalþéttni emicizumabs í plasma ($\pm 95\%$ öryggismörk) sem fall af tíma hjá sjúklingum ≥ 12 ára (HAVEN 1 og HAVEN 3 rannsóknirnar), borið saman við sjúklinga < 12 ára (HAVEN 2-rannsóknin)



Hjá heilbrigðum einstaklingum var algert aðgengi eftir gjöf skammta sem námu 1 mg/kg undir húð á bilinu 80,4% til 93,1%, eftir stungustað. Lyfjahvörf voru svipuð eftir gjöf undir húð á kvið, upphandlegg og læri. Gefa má emicizumab undir húð á þessum líkamshlutum til skiptis (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Eftir stakan 0,25 mg/kg skammt af emicizumabi í æð hjá heilbrigðum einstaklingum var dreifingarrúmmál við jafnvægi 106 ml/kg (þ.e. 7,4 l fyrir fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg).

Dreifingarrúmmál (V/F) hjá sjúklingum með dreyrasyki A eftir endurtekna skammta af emicizumabi undir húð, metið með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, var 10,4 l.

Umbrot

Umbrot emicizumabs hefur ekki verið rannsakað. IgG-mótefni eru yfirleitt brotin niður með próteinrofi í meltibólum (lysosomes) og niðurbrotsefnin skilin út eða endurnýtt af líkamanum.

Brotthvarf

Eftir gjöf skammta sem námu 0,25 mg/kg í æð hjá heilbrigðum einstaklingum var heildarúthreinsun emicizumabs 3,26 ml/kg/dag (þ.e. 0,228 l/dag fyrir fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg) og endanlegur helmingunartími var að meðaltali 26,7 dagar.

Eftir gjöf staks skammts undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum var helmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 4 til 5 vikur.

Eftir gjöf endurtekinna skammta undir húð hjá sjúklingum með dreyrasýki A var úthreinsun 0,272 l/dag og helmingunartími brotthvarfs 26,8 dagar.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf emicizumabs eru skammtaháð hjá sjúklingum með dreyrasýki A eftir fyrsta skammtinn af Hemlibra, á skammtabilinu 0,3 til 6 mg/kg. Útsetning ($C_{avg,ss}$) eftir endurtekna skammta er sambærileg fyrir skammta sem námu 1,5 mg/kg í hverri viku, 3 mg/kg á 2 vikna fresti og 6 mg/kg á 4 vikna fresti.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Áhrif aldurs á lyfjahvörf emicizumabs voru metin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 5 ungbörnum (≥ 1 mánaðar til < 2 ára), 55 börnum (yngri en 12 ára) og 50 unglíngum (12 til < 18 ára) með dreyrasýki A.

Aldur hafði ekki áhrif á lyfjahvörf emicizumabs hjá börnum.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf emicizumabs voru metin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá þrettán einstaklingum 65 ára og eldri (enginn þeirra var eldri en 77 ára). Hlutfallslegt aðgengi minnkaði með aldri, en enginn munur sem skipti máli klínískt sást á lyfjahvörfum emicizumabs hjá einstaklingum < 65 ára og einstaklingum ≥ 65 ára.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með dreyrasýki A sýndi að kynþáttur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf emicizumabs. Ekki er þörf á að breyta skömmtum vegna kynþáttar.

Kyn

Gögn um kvenkyns sjúklinga eru of takmörkuð til að draga af þeim ályktanir.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf emicizumabs.

Flestir sjúklingarnir með dreyrasýki A sem lágu til grundvallar þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum voru með eðlilega nýrnastarfsemi ($N = 332$; kreatínínúthreinsun [CL_{Cr}] ≥ 90 ml/mín.) eða vægt skerta nýrnastarfsemi ($N = 27$; CL_{Cr} 60-89 ml/mín.). Væg skerðing á nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf emicizumabs. Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun Hemlibra hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eingöngu 2 sjúklingar með CL_{Cr} 30-59 ml/mín.) og engin gögn um notkun Hemlibra hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að draga ályktanir um áhrif miðlungi alvarlega eða alvarlega skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf emicizumabs.

Emicizumab er einstofna mótefni sem er fjarlæggt úr líkamanum með niðurbroti, en ekki útskilnaði um nýru og því er ekki búist við að breyta þurfi skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skerðingar á lifrarstarfsemi á lyfjahvörf emicizumabs. Flestir sjúklinganna með dreyrasýki A sem lágu til grundvallar þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum voru með eðlilega lifrarstarfsemi (gallrauði og ASAT \leq efri mörk eðlilegra gilda, N=300) eða vægt skerta lifrarstarfsemi (gallrauði \leq efri mörk eðlilegra gilda og ASAT $>$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði frá 1,0 til 1,5 \times efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er, N=51). Eingöngu 6 sjúklingar voru með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (gallrauði 1,5 til $\leq 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er). Væg skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf emicizumabs (sjá kafla 4.2). Öryggi og verkun emicizumabs hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum. Engin gögn liggja fyrir um notkun Hemlibra hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Emicizumab er einstofna mótefni sem er fjarlægt úr líkamanum með niðurbroti, en ekki umbroti í lifur og því er ekki búist við að breyta þurfi skömmtum handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Líkön benda til þess að lægri tíðni skammta hjá sjúklingum með blóðalbúmínlækkun og lága líkamsþyngd miðað við aldur leiði til minnkaðrar útsetningar fyrir emicizumabi, en hermun (simulations) bendir til þess að þessir sjúklingar myndu samt hafa hag af klínískt mikilvægri blæðingastjórnun. Engir slíkir sjúklingar tóku þátt í klínískri rannsókn.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta, þ.m.t. endapunktur fyrir lyfjafræðilegt öryggi og endapunktur fyrir eituráhrif á æxlun.

Frjósemi

Emicizumab olli engum breytingum á æxlunarfærum karlkyns eða kvenkyns cynomolgus apa í skömmtum allt að stærsta skammti sem prófaður var, 30 mg/kg/viku (jafngildir 11 sinnum útsetningu hjá mönnum við stærstu skammta, sem nema 3 mg/kg/viku, samkvæmt AUC).

Vanskapandi áhrif

Engin gögn liggja fyrir um hugsanlegar aukaverkanir emicizumabs á þroska fósturvísa eða fóstura.

Viðbrögð á stungustað

Afturkræfar blæðingar, íferð einkjörnunga (mononuclear cells) umhverfis æðar, rýrnun/drep í undirhúð og þroti í þekjuvef í undirhúð sást hjá dýrum eftir inndælingu undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-arginín
L-histidín
L-aspartic sýra
Póloxamer 188
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli Hemlibra og sprautna úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati eða sprautunála úr stáli.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn

2 ár.

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn

2 ár.

Geyma má óopnuð hettuglös við stofuhita (lægri en 30°C) í allt að 7 daga eftir að þau hafa verið tekin úr kæli.

Setja má óopnuð hettuglös aftur í kæli eftir að þau hafa verið geymd við stofuhita. Ef lyfið er geymt utan kælis og síðan sett aftur í kæli á heildartími sem það er utan kælis ekki að vera lengri en 7 dagar. Hettuglösin eiga aldrei að vera við hærra hitastig en 30°C. Farga á hettuglösum sem hafa verið við stofuhita lengur en í 7 daga eða verið við hærra hitastig en 30°C.

Rofin hettuglös og fylltar sprautur

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að gefa lyfið tafarlaust eftir að það hefur verið dregið upp í sprautuna úr hettuglasinu. Ef það er ekki gert eru geymslutími og geymsluaðstæður í notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn

3 ml hettuglas úr glæru gleri af tegund I, með tappa úr bútýlgúmmí sem húðaður er með filmu úr flúoróresíni og herptri álhettu með gráum flipa úr plasti sem hægt er að fjarlægja. Hvert hettuglas inniheldur 12 mg af emicizumabi í 0,4 ml af stungulyfi, lausn. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

3 ml hettuglas úr glæru gleri af tegund I, með tappa úr bútýlgúmmí sem húðaður er með filmu úr flúoróresíni og herptri álhettu með ljósbláum flipa úr plasti sem hægt er að fjarlægja. Hvert hettuglas inniheldur 30 mg af emicizumabi í 1 ml af stungulyfi, lausn. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Hemlibra 150 mg/ml stungulyfi, lausn

3 ml hettuglas úr glæru gleri af tegund I, með tappa úr bútýlgúmmí sem húðaður er með filmu úr flúoróresíni og herptri álhettu með fjólubláum flipa úr plasti sem hægt er að fjarlægja. Hvert hettuglas inniheldur 60 mg af emicizumabi í 0,4 ml af stungulyfi, lausn. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

3 ml hettuglas úr glæru gleri af tegund I, með tappa úr bútýlgúmmí sem húðaður er með filmu úr flúoróresíni og herptri álhettu með grænbláum flipa úr plasti sem hægt er að fjarlægja. Hvert hettuglas inniheldur 105 mg af emicizumabi í 0,7 ml af stungulyfi, lausn. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

3 ml hettuglas úr glæru gleri af tegund I, með tappa úr bútýlgúmmí sem húðaður er með filmu úr flúoróresíni og herptri álhettu með brúnum flipa úr plasti sem hægt er að fjarlægja. Hvert hettuglas inniheldur 150 mg af emicizumabi í 1 ml af stungulyfi, lausn. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

3 ml hettuglas úr glæru gleri af tegund I, með tappa úr bútýlgúmmí sem húðaður er með filmu úr flúoróresíni og herptri álhettu með gulum flipa úr plasti sem hægt er að fjarlægja. Hvert hettuglas inniheldur 300 mg af emicizumabi í 2 ml af stungulyfi, lausn. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hemlibra lausn er sæfð lausn, án rotvarnarefna, sem er tilbúin til inndælingar undir húð án þynningar.

Skoða á Hemlibra lausnina til að tryggja að hún innihaldi ekki agnir og sé ekki mislituð, áður en hún er gefin. Hemlibra er litlaus eða fölgul lausn. Farga á lausninni ef hún inniheldur agnir eða er mislituð.

Má ekki hrista.

Hettuglös með Hemlibra stungulyfi, lausn eru eingöngu einnota.

Til að draga Hemlibra lausnina upp úr hettuglasinu og sprauta henni undir húð þarf sprautu, eina nál með síu eða millistykki með síu fyrir hettuglas til að draga lyfið upp og aðra nál til að sprauta því undir húð.

Sjá ráðleggingar hér fyrir neðan:

Nota á 1 ml sprautu til að sprauta inn allt að 1 ml af Hemlibra lausn, en 2 til 3 ml sprautu til að sprauta rúmmáli sem er meira en 1 ml og allt að 2 ml.

Fylgja á notkunarleiðbeiningum fyrir Hemlibra þegar innihald úr fleiri en einu hettuglasi er sameinað í einni sprautu. Ekki á að sameina mismunandi styrkleika af Hemlibra (30 mg/ml og 150 mg/ml) í sömu inndælingu til að gefa ávísaðan skammt.

1 ml sprauta

Eiginleikar: Gegnsæ sprauta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati með Luer-lock stút, kvörðuð með 0,01 ml millibilum.

2 til 3 ml sprautur

Eiginleikar: Gegnsæ sprauta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati með Luer-lock stút, kvörðuð með 0,1 ml millibilum.

Nál með síu til að draga lyfið upp

Eiginleikar nálar með síu til að draga lyfið upp: Nál úr ryðfríu stáli með Luer-lock tengi, vídd 18 G, lengd 35 mm (1½"), sem inniheldur 5 míkrometra síu og er helst með háflsljóum oddi.

Millistykki með síu fyrir hettuglas

Eiginleikar millistykkis með síu fyrir hettuglas: Millistykki úr pólýprópýleni með Luer-lock tengi, sem inniheldur 5 míkrometra síu og passar á stút á hettuglasi sem er 15 mm í þvermál.

Nál til að sprauta lyfinu inn

Eiginleikar: Nál úr ryðfríu stáli með Luer-lock tengi, vídd 26 G (ásættanleg vídd: 25-27 G), lengd helst 9 mm (3/8") eða að hámarki 13 mm (½"), helst með öryggisbúnaði.

Frekari upplýsingar um lyfjagjöf eru í kafla 4.2 og fylgiseðli (kafla 7, Notkunarleiðbeiningar).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn

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

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. febrúar 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. september 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Hemlibra í hverju aðildarlandi skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við lyfjafyrirvöld í hverju aðildarlandi um innihald og uppsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptaleiðir, dreifingaraðferðir og aðra þætti hennar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að auka samskipti og fræðslu heilbrigðisstarfsfólks og sjúklinga varðandi segarek og blóðstorkusmáæðakvilla, sem eru mikilvægar þekktar aukaverkanir sem tengjast samhliða notkun emicizumabs og virkjaðs prótrombínfléttuþykknis (activated prothrombin complex concentrate, aPCC), og lífshættulegar blæðingar vegna mistúlkunar niðurstaðna hefðbundinna storkuprófa (slík próf eru óáreiðanleg hjá sjúklingum sem fá meðferð með emicizumabi), sem er mikilvæg hugsanleg aukaverkun, og veita upplýsingar um hvernig bregðast eigi við þeim.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi, afhendi eða noti Hemlibra, svo og sérfræðingar á rannsóknarstofum, í hverju aðildarlandi þar sem Hemlibra hefur verið markaðssett, hafi aðgang að eftirtöldu fræðsluefni eða fái það afhent:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Fræðsluefni fyrir sjúklinga/umönnunaraðila
- Fræðsluefni fyrir sérfræðinga á rannsóknarstofum
- Sjúklingakort

Fræðsluefni fyrir lækna á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk** eiga að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Stutt kynning á emicizumabi (efnaflokkur, verkunarháttur, lyfhrif og ábending)
- Upplýsingar sem skipta máli varðandi eftirtaldar aukaverkanir sem tengjast notkun Hemlibra (t.d. alvarleiki (seriousness), svæsni (severity), tíðni, tími að upphafi, afturkræfni, eftir því sem við á):
 - segarek sem tengist samhliða notkun emicizumabs og aPCC,
 - blóðstorkusmáæðakvilli sem tengist samhliða notkun emicizumabs og aPCC
 - lífshættulegar blæðingar vegna mistúlkunar niðurstaðna hefðbundinna storkuprófa (slík próf eru óáreiðanleg hjá sjúklingum sem fá meðferð með emicizumabi)
- Leiðbeiningar um notkun hjáleidarlyfja (bypassing agents) samhliða emicizumabi, þ.m.t. eftirtaldar upplýsingar:
 - Hætta á fyrirbyggjandi meðferð með hjáleidarlyfjum daginn áður en meðferð með emicizumabi er hafin;
 - Læknar eiga að ræða við sjúklinga og/eða umönnunaraðila þeirra um nákvæma skammta sem nota á af hjáleidarlyfjum og hvenær á að gefa þá, ef þess gerist þörf meðan á fyrirbyggjandi meðferð með emicizumabi stendur;
 - Emicizumab eykur storkugetu sjúklingsins og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum af hjáleidarlyfjum og lengd meðferðar með þeim, eftir staðsetningu og umfangi blæðinga og klínísku ástandi sjúklingsins;
 - Gæta skal að því að staðfesta blæðingu áður en endurteknir skammtar af storkuþáttum (aPCC, rFVIIa, FVIII o.s.frv.) eru gefnir;
 - Forðast á notkun aPCC nema önnur meðferðarúræði/valkostir séu ekki tiltæk og fylgja á skömmtunarleiðbeiningum um aPCC ef það er eina meðferðarúræðið sem til greina kemur.
 - Læknar sem annast meðferðina verða að meta vandlega hættu á blóðstorkusmáæðakvilla og segareki og hættu á blæðingum, þegar íhugað er að veita meðferð með aPCC.
- Upplýsingar um áhrif emicizumabs á tiltekin blóðstorkupróf sem gerð eru á rannsóknarstofu, sem hafa áhrif á áreiðanleika þeirra, og aðvörðun gegn því að nota þessi próf til eftirlits með virkni emicizumabs, til að ákvarða skömmtun uppbótarstorkuþáttar eða til að mæla mótrefni gegn storkuþætti VIII.

- Upplýsingar um mælingar og aðferðir sem emicizumab hefur ekki áhrif á og nota má til að meta storknunargildi meðan á meðferð stendur, með sérstakri áherslu á litmyndandi próf fyrir virkni storkuþáttar VIII;
- Lista yfir rannsóknarstofupróf sem emicizumab hefur ekki áhrif á.
- Áminning um að afhenda eigi öllum sjúklingum sem fá meðferð með emicizumabi sjúklingakort og að minna eigi þá á að þeir eigi alltaf að bera það á sér og sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þeirra og sérfræðingum á rannsóknarstofum, sem framkvæma blóðstorkupróf;
- Áminning um að tilkynna allar aukaverkanir sem tengjast notkun emicizumabs.

Fræðsluefni fyrir sjúklinga/umönnunaraðila á að innihalda:

- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila
- **Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila** eiga að innihalda eftirtalin lykilatriði:
 - Upplýsingar um hvað emicizumab er, hvernig emicizumab hefur verið rannsakað og hvernig á að nota emicizumab;
 - Varnaðarorð varðandi áhættu sem fylgir notkun hjáleidarlyfja samhlíða Hemlibra og áminning um að sjúklingar þurfi að ræða við lækinn ef þeir fá meðferð með aPCC þegar þeim er ávísað og fá meðferð með Hemlibra;
 - Lýsingu á ummerkjum og einkennum eftirtalinna aukaverkana og áminning um mikilvægi þess að hætta tafarlaust að nota Hemlibra og aPCC og láta lækinn vita ef eftirtalin einkenni koma fram:
 - Eyðing rauðra blóðkorna (blóðstorkusmáæðakvilli)
 - Blóðtappar (segarek)
 - Upplýsingar um að sjúklingar eigi að fá afhent sjúklingakort og áminning um að þeir eigi alltaf að bera það á sér og sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þeirra;
 - Upplýsingar um áhrif emicizumabs á tiltekin blóðstorkupróf sem gerð eru á rannsóknarstofu, sem geta dregið úr áreiðanleika þeirra, og á mikilvægi þess að sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þeirra og sérfræðingum á rannsóknarstofum, sem framkvæma blóðstorkupróf, sjúklingakortið;
 - Áminningu um að tilkynna læknum sem annast meðferðina um allar aukaverkanir.

Fræðsluefni fyrir sérfræðinga á rannsóknarstofum á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir sérfræðinga á rannsóknarstofum
- **Leiðbeiningar fyrir sérfræðinga á rannsóknarstofum** eiga að innihalda eftirtalin lykilatriði:
 - Efnaflokkur, verkunarháttur, lyfhrif og ábending emicizumabs
 - Upplýsingar um áhrif emicizumabs á tiltekin blóðstorkupróf sem gerð eru á rannsóknarstofu, sem geta dregið úr áreiðanleika þeirra þannig að þau gefi ekki rétta mynd af blóðstorkuástandi sjúklingsins meðan á fyrirbyggjandi meðferð með emicizumabi stendur, og aðvörun gegn því að nota þessi próf til að fylgjast með virkni emicizumabs, ákvarða skömmtun uppþótarstorkuþáttar eða mæla mótefni gegn storkuþætti VIII;
 - Upplýsingar um mælingar og aðferðir sem emicizumab hefur ekki áhrif á og nota má til að meta storknunargildi meðan á meðferð stendur, með sérstakri áherslu á litmyndandi próf fyrir virkni storkuþáttar VIII;
 - Lista yfir rannsóknarstofupróf sem emicizumab hefur ekki áhrif á;
 - Ráðleggingar um að forstöðumaður rannsóknarstofunnar hafi samband við lækinn sem annast meðferð sjúklingsins til að ræða allar óeðlilegar niðurstöður.

Sjúklingakort á að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Fyrirmæli til sjúklinga um að bera kortið alltaf á sér, einnig í neyðartilvikum, og sýna það við komu til lækna, á sjúkrahús, til umönnunaraðila, starfsfólks á rannsóknarstofum og lyfjafræðinga, til að upplýsa um meðferðina með emicizumabi og áhættu tengda henni;

- Upplýsingar um alvarleg, lífshættuleg tilvik segareks eða blóðstorkusmáæðakvilla, sem hafa sést við samhliða notkun emicizumab og aPCC (virkjaðs prótrombínfléttuþykknis) hjá sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með emicizumabi;
- Leiðbeiningar um notkun hjáleidarlyfja samhliða emicizumabi og skömmunarleiðbeiningar fyrir sjúklinga sem þurfa að fá meðferð með hjáleidarlyfjum á tímabilinu kringum skurðaðgerð;
- Aðvörun um áhrif emicizumabs á tiltekin blóðstorkupróf sem gerð eru á rannsóknarstofu, sem geta dregið úr áreiðanleika þeirra og upplýsingar um að einþátta próf sem nýta litmyndandi eða mótefnatengdar aðferðir verða ekki fyrir áhrifum af emicizumabi og er hægt að nota þau til að meta storknunargildi meðan á meðferð stendur, með sérstakri áherslu á litmyndandi próf fyrir virkni storkuþáttar VIII;
- Upplýsingar um hvernig hægt er að hafa samband við lækinn sem ávísaði emicizumabi fyrir sjúklinginn.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 0,4 ml hettuglas inniheldur 12 mg af emicizumabi í styrkleikanum 30 mg/ml.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: L-arginín, L-histidín, L-aspartic sýra, póloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas
12 mg/0,4 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Má ekki hrísta

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1271/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

hemlibra 12 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Má ekki hrista

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

12 mg/0,4 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 30 mg af emicizumabi í styrkleikanum 30 mg/ml.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: L-arginín, L-histidín, L-aspartic sýra, póloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas
30 mg/1 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Má ekki hrista

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1271/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

hemlibra 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Má ekki hrista

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30 mg/1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 0,4 ml hettuglas inniheldur 60 mg af emicizumabi í styrkleikanum 150 mg/ml.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: L-arginín, L-histidín, L-aspartic sýra, póloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas
60 mg/0,4 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Má ekki hrista

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1271/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

hemlibra 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Má ekki hrista

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

60 mg/0,4 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 0,7 ml hettuglas inniheldur 105 mg af emicizumabi í styrkleikanum 150 mg/ml.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: L-arginín, L-histidín, L-aspartic sýra, póloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas
105 mg/0,7 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Má ekki hrista

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1271/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

hemlibra 105 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Má ekki hrista

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

105 mg/0,7 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 150 mg af emicizumabi í styrkleikanum 150 mg/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: L-arginín, L-histidín, L-aspartic sýra, póloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas
150 mg/1 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Má ekki hrista

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1271/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

hemlibra 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Má ekki hrista

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

150 mg/1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur 300 mg af emicizumabi í styrkleikanum 150 mg/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: L-arginín, L-histidín, L-aspartic sýra, póloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas
300 mg/2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Má ekki hrista

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1271/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

hemlibra 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn
emicizumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Má ekki hrista

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

300 mg/2 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Hemlibra 30 mg/ml stungulyf, lausn emicizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Til viðbótar við þennan fylgiseðil mun læknirinn afhenda þér sjúklingakort með mikilvægum upplýsingum sem þú þarft að vita af. Berðu sjúklingakortið alltaf á þér.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Hemlibra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hemlibra
3. Hvernig nota á Hemlibra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hemlibra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Hemlibra og við hverju það er notað

Hvað er Hemlibra?

Hemlibra inniheldur virka efnið emicizumab. Það tilheyrir flokki svokallaðra einstofna mótefna. Einstofna mótefni eru prótein sem þekkja og bindast við tiltekin markefni í líkamanum.

Við hverju er Hemlibra notað?

Hemlibra er lyf sem notað er til meðferðar hjá sjúklingum á öllum aldri með dreyrasýki A (meðfæddur skortur á storkuþætti VIII):

- sem hafa myndað mótefni (hemla) gegn storkuþætti VIII
- sem hafa ekki myndað mótefni (hemla) gegn storkuþætti VIII en eru með:
 - alvarlegan sjúkdóm (gildi storkuþáttar VIII í blóði minna en 1%)
 - miðlungi alvarlegan sjúkdóm (gildi storkuþáttar VIII í blóði á bilinu 1% til 5%) með alvarlega blæðingasvipgerð (severe bleeding phenotype).

Dreyrasýki A er meðfæddur sjúkdómur sem stafar af skorti á storkuþætti VIII, sem er mikilvægt efni í myndun blóðstorku og stöðvun blæðinga.

Lyfið kemur í veg fyrir eða dregur úr fjölda blæðinga hjá einstaklingum með þennan sjúkdóm.

Sumir sjúklingar með dreyrasýki A geta myndað mótefni (hemla) gegn storkuþætti VIII, sem koma í veg fyrir virkni storkuþáttar VIII sem gefinn er sem uppbótarmeðferð.

Hvernig verkar Hemlibra?

Hemlibra bætir upp virkni virkjaðs storkupáttar VIII sem vantar, en hann er nauðsynlegur fyrir eðlilega blóðstorknun. Mótefni gegn storkupætti VIII hafa ekki áhrif á Hemlibra því bygging þess er frábrugðin storkupætti VIII.

2. Áður en byrjað er að nota Hemlibra

Ekki má nota Hemlibra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir emicizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar Hemlibra.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en þú byrjar að nota Hemlibra er mjög mikilvægt að þú ræðir við lækinn um notkun hjáleidarlyfja (lyf sem stuðla að blóðstorknun á annan hátt en storkupáttur VIII). **Það er vegna þess að breyta gæti þurft meðferð með hjáleidarlyfjum á meðan þú notar Hemlibra.** Meðal dæma um hjáleidarlyf eru aPCC (virkjað prótrombínfléttuþykkni (activated prothrombin complex concentrate)) og storkupáttur VIIa sem framleiddur er með erfðatækni (rFVIIa).

Alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir geta komið fram þegar aPCC er notað hjá sjúklingum sem einnig fá Hemlibra. **Hugsanlega alvarlegar aukaverkanir af notkun aPCC samhliða Hemlibra**

- **Eyðing rauðra blóðkorna (blóðstorkusmáæðakvilli)**

- Þetta er alvarlegur og hugsanlega lífshættulegur kvilli.
- Hjá einstaklingum með þennan kvilla getur innra byrði æða skemmst og blóðtappar myndast í smáum æðum. Í sumum tilvikum getur það valdið skemmdum á nýrum og öðrum líffærum.
- Gæta skal varúðar ef hættan á þessum kvilla er mikil (ef þú hefur fengið þennan kvilla áður eða ef fjölskyldumeðlimur hefur fengið hann), eða ef þú tekur lyf sem geta aukið hættuna á að fá þennan kvilla, s.s. ciclosporín, kínín eða takrólimus.
- Mikilvægt er að þekkja einkenni blóðstorkusmáæðakvilla ef þú skyldir fá þennan kvilla (sjá upptalningu einkenna í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hætta á notkun Hemlibra og aPCC og ræða tafarlaust við lækinn ef þú eða umönnunaraðili þinn tekur eftir einhverjum einkennum blóðstorkusmáæðakvilla.

- **Blóðtappar (segarek)**

- Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur blóðtappi myndast í æð og stíflað hana, sem getur orðið lífshættulegt.
- Mikilvægt er að þekkja einkenni slíkra blóðtappa ef þú skyldir fá þá (sjá upptalningu einkenna í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hætta á notkun Hemlibra og aPCC og ræða tafarlaust við lækinn ef þú eða umönnunaraðili þinn tekur eftir einhverjum einkennum blóðtappa í æðum.

Aðrar mikilvægar upplýsingar um Hemlibra

- **Mótefnamyndun (ónæmissvörun)**

- Þú gætir tekið eftir því að sá skammtur sem þér var ávísað af lyfinu dugi ekki til að hafa stjórn á blæðingum. Það gæti verið vegna þess að þú myndir mótefni gegn lyfinu.

Ræddu tafarlaust við lækinn ef þú eða sá/sú sem annast þig tekur eftir því að blæðingartilvikum fjölgi. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferðinni ef lyfið verkar ekki lengur á þig.

Börn yngri en 1 árs

Hjá börnum yngri en eins árs eru blóðrásarkerfi enn að þroskast. Ef barn þitt er yngra en eins árs mun læknirinn einungis ávísa Hemlibra eftir að hann hefur metið vandlega væntan ávinning og áhættu af notkun lyfsins.

Notkun annarra lyfja samhliða Hemlibra

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Notkun hjáleidarlyfja meðan á notkun Hemlibra stendur
 - **Áður en þú byrjar að nota Hemlibra skaltu ræða við lækinn og fylgja vandlega fyrirmælum hans um hvenær nota á hjáleidarlyf og hvaða skammta og skömmtunaráætlun á að nota.** Hemlibra eykur storknunargetu blóðsins. Því gæti verið að þú þyrftir minni skammta af hjáleidarlyfi en þú notaðir áður en þú hófst notkun Hemlibra.
 - **Aðeins** á að nota aPCC ef engin önnur meðferðarúrræði eru tiltæk. Ef nauðsynlegt er að nota aPCC skalt þú ræða við lækinn ef þú telur að þú þurfir stærri heildarskammt af aPCC en 50 einingar/kg. Frekari upplýsingar um notkun aPCC samhliða Hemlibra eru í kafla 2: „Hugsanlega alvarlegar aukaverkanir af notkun aPCC samhliða Hemlibra“.
 - Þótt reynsla af samhliðanotkun storkusundrunarhemla og aPCC eða rFVIIa hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með Hemlibra sé takmörkuð, ættir þú að vita að segamyndun getur hugsanlega orðið við notkun storkusundrunarhemla í æð samhliða aPCC eða rFVIIa.

Rannsóknarstofupróf

Segðu læknum að þú notir Hemlibra áður en gerð eru rannsóknarstofupróf til að mæla storknunargetu blóðsins. Þetta er nauðsynlegt vegna þess að Hemlibra í blóðinu getur truflað sum rannsóknarstofupróf og valdið röngum niðurstöðum.

Meðganga og brjóstgjöf

- Þú verður að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Hemlibra stendur og í 6 mánuði eftir að þú færð síðasta skammt af Hemlibra.
- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun meta ávinning þinn af notkun Hemlibra og áhættu fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að þetta lyf hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Hemlibra

Hemlibra er tilbúin lausn í einnota hettuglösom, sem ekki þarf að þynna. Læknir með réttindi til að meðhöndla sjúklinga með dreyrasyki mun hefja meðferð þína með Hemlibra. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skráning

Í hvert skipti sem þú notar Hemlibra skaltu skrá hjá þér heiti og lotunúmer lyfsins.

Hve mikið á að nota af Hemlibra?

Skammturinn af Hemlibra ræðst af líkamsþyngd þinni og lækurinn mun reikna út það magn (í mg) og tilsvarende rúmmál af Hemlibra lausn (í ml) sem dæla á inn:

- Hleðsluskammtar: Vikur 1 til 4: Skammturinn er 3 milligrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn einu sinni í viku.
- Viðhaldsskammtar: Vika 5 og áfram: Skammturinn er annaðhvort 1,5 milligrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn einu sinni í viku, 3 milligrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn á tveggja vikna fresti eða 6 milligrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn á fjögurra vikna fresti.

Ákvörðun um hvort nota eigi viðhaldsskammta sem nema 1,5 mg/kg einu sinni í viku, 3 mg/kg á tveggja vikna fresti eða 6 mg/kg á fjögurra vikna fresti á að taka í samráði við lækinn og umönnunaraðila, ef það á við.

Ekki má blanda saman lausnum með mismunandi styrkleikum Hemlibra (30 mg/ml og 150 mg/ml) í sömu inndælingu þegar heildarrúmmálið sem dæla á inn er útbúið.

Ekki má gefa meira rúmmál af Hemlibra lausn en 2 ml í hverri inndælingu.

Hvernig er Hemlibra gefið?

Ef þú eða umönnunaraðili þinn sprautar þig með Hemlibra er nauðsynlegt að lesa vandlega leiðbeiningarnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“ og fylgja þeim.

- Hemlibra er sprautað undir húð.
- Lækurinn eða hjúkrunarfræðingur mun sýna þér hvernig á að sprauta Hemlibra.
- Þegar þú hefur fengið þjálfun átt þú að geta sprautað þig með lyfinu heima, upp á eigin spýtur eða með aðstoð umönnunaraðila.
- Til að staðsetja nálina rétt undir húðinni á að klípa um húðfellingu á stungustað sem búíð er að hreinsa, með lausu höndinni. Það er mikilvægt að klípa um húðina til að tryggja að lyfinu sé sprautað undir hana (í fituvef) en ekki dýpra (í vöðva). Inndæling í vöðva getur verið óþægileg.
- Undirbúa á og framkvæma lyfjagjöfina við hreinar og ósmitaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát. Lækurinn eða hjúkrunarfræðingur munu fræða þig betur um þetta.

Hvar á að sprauta Hemlibra?

- Lækurinn mun sýna þér í hvaða líkamshluta er hentugt að sprauta Hemlibra.
- Ráðlagðir stungustaðir eru: framan á mitti (neðri hluti kviðar), utanverðir upphandleggir og framanverð læri. Eingöngu á að sprauta á ráðlögðum stöðum.
- Í hvert skipti á að velja annan stungustað en notaður var síðast.
- Ekki á að sprauta þar sem húðin er rauð, marin, aum eða hörð eða í fæðingarbletti eða ör.
- Þegar Hemlibra er notað á að sprauta öðrum lyfjum, sem gefin eru undir húð, á öðrum stungustöðum.

Að nota sprautur og nálar

- Nota þarf sprautu, eina nál með 5 míkrómetra síu eða millistykki með 5 míkrómetra síu til að draga Hemlibra lausnina upp í sprautuna úr hettuglasinu og aðra nál til að sprauta henni undir húðina.

- Sprautur, sprautunálar með síu eða millistykki með síu til að draga lyfið upp og sprautunálar til að sprauta lyfinu inn fylgja ekki með í pakkningunni. Frekari upplýsingar eru í kafla 6 „Hvað þarf til að gefa Hemlibra sem ekki er í pakkningunni“.
- Gakktu úr skugga um að ný sprautunál sé notuð til að sprauta lyfinu inn í hvert skipti og að henni sé fargað eftir að hafa verið notuð einu sinni.
- Nota á 1 ml sprautu til að sprauta inn allt að 1 ml af Hemlibra lausn.
- Nota á 2 til 3 ml sprautu til að sprauta inn skammti sem er stærri en 1 ml og allt að 2 ml af Hemlibra lausn.

Notkun handa börnum og unglíngum

Nota má Hemlibra handa unglíngum og börnum á öllum aldri.

- Barn getur sprautað sig með lyfinu ef lækni barnsins og foreldri þess eða forráðamaður eru samþykkt því. Ekki er ráðlagt að börn yngri en 7 ára sprauti sig sjálf.

Ef notaður er stærri skammtur af Hemlibra en mælt er fyrir um

Ef þú notar stærri skammt af Hemlibra en ætlunin var á að láta lækinn vita tafarlaust. Það er vegna þess að hætta getur verið á að aukaverkanir komi fram, svo sem blóðtappar. Notið Hemlibra alltaf eins og lækni hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Ef gleymist að nota Hemlibra

- Ef gleymist að nota skammt, á að sprauta inn skammtinum sem gleymdist eins fljótt og kostur er, áður en kemur að næsta áætlaða skammti. Síðan á að halda áfram að nota lyfið samkvæmt áætlun. Ekki á að gefa tvo skammta sama dag til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.
- Ef þú ert í vafa skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef hætt er að nota Hemlibra

Ekki hætta að nota Hemlibra nema ræða fyrst við lækinn. Ef þú hættir að nota Hemlibra er hugsanlegt að þú sért ekki lengur með vörn gegn bláðingum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir af notkun aPCC meðan á notkun Hemlibra stendur

Hætta á að nota Hemlibra og aPCC og ræða tafarlaust við lækni ef þú eða sá/sú sem annast þig tekur eftir einhverjum eftirtalinna aukaverkana.

- **Eyðing rauðra blóðkorna (blóðstorkusmáæðakvilli):**
 - rugl, máttleysi, þroti í handleggjum og fótleggjum, gullitun húðar og augna, vægur verkur í kvið eða bak, ógleði, uppköst eða skert þvaglát – þetta geta verið einkenni blóðstorkusmáæðakvilla.
- **Blóðtappar (segarek):**
 - þroti, hiti, verkur eða roði – þetta geta verið einkenni blóðtappa í bláæð nálægt yfirborði húðarinnar.
 - höfuðverkur, dofi í andliti, augnverkur eða sjónvandamál – þetta geta verið einkenni blóðtappa í bláæð bakvið auga.
 - svartlitun húðar – getur verið einkenni alvarlegra skemmda á húðvef.

Aðrar aukaverkanir við notkun Hemlibra

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10

- viðbrögð á stungustað (roði, kláði, verkur)
- höfuðverkur
- liðverkir

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10

- hiti
- vöðvaverkir
- niðurgangur
- útbrot með kláða eða ofsakláði
- útbrot á húð

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100

- eyðing rauðra blóðkorna (blóðstorkusmáæðakvilli)
- blóðtappi í bláæð bakvið auga (segamyndun í groppustokki)
- alvarlegar húðskemmdir (drep í húð)
- blóðtappi í æð nálægt yfirborði húðarinnar (segabláæðabólga í yfirborði húðar)
- þroti í andliti, tungu og/eða hálsi og/eða kyngingarerfiðleikar, eða ofsakláði, ásamt öndunarerfiðleikum sem bendir til ofnæmisbjúgs
- skortur á verkun eða minnkuð svörun við meðferð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Hemlibra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má óopnuð hettuglös við stofuhita (lægri en 30°C) í allt að 7 daga eftir að þau hafa verið tekin úr kæli. Setja má óopnuð hettuglös aftur í kæli eftir að þau hafa verið geymd við stofuhita. Lyfið á ekki að vera við stofuhita lengur en 7 daga samtals.

Farga á hettuglögum sem hafa verið við stofuhita lengur en í 7 daga eða verið við herra hitastig en 30°C.

Nota á Hemlibra tafarlaust eftir að það hefur verið dregið upp í sprautuna úr hettuglasinu. Ekki má geyma sprautuna með lausninni í kæli.

Áður en lyfið er notað á að athuga lausnina með tilliti til agna eða mislitunar. Lausnin á að vera litlaus eða líttllega gulleit. Ekki á að nota lyfið ef það er skýjað, mislitað eða inniheldur sýnilegar agnir.

Farga á ónotaðri lausn á viðeigandi hátt. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hemlibra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er emicizumab. Hvert hettuglas af Hemlibra inniheldur 12 mg (0,4 ml í styrkleikanum 30 mg/ml) eða 30 mg (1 ml í styrkleikanum 30 mg/ml) af emicizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-arginín, L-histidín, L-aspartic sýra, póloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Hemlibra og pakkningastærðir

Hemlibra er stungulyf, lausn. Lausnin er litlaus eða lítillaga gulleit.

Hver pakkning af Hemlibra inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hvað þarf til að gefa Hemlibra sem ekki er í pakkningunni

Til að draga Hemlibra lausnina upp úr hettuglasinu og dæla henni undir húð þarf sprautu, nál með síu eða millistykki með síu til að draga lyfið upp og nál til að dæla lyfinu undir húðina (sjá kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“).

Sprautur

- **1 ml sprauta:** Gegnsæ sprauta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati með Luer-lock stút, kvörðuð með 0,01 ml millibilum, **eða**
- **2 til 3 ml sprauta:** Gegnsæ sprauta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati með Luer-lock stút, kvörðuð með 0,1 ml millibilum.

Athugið: Nota á sprautur með stimpli sem veldur því að ónýtt rúmmál verður lítið (low dead space) þegar notað er millistykki með síu.

Búnaður til að draga lyfið upp og nálar

- **Nál með síu til að draga lyfið upp:** Nál úr ryðfríu stáli með Luer-lock tengi, vídd 18 G, lengd 35 mm (1½"), sem inniheldur 5 míkrometra síu og er helst með hálfsljóum oddi **eða**
- **Millistykki með síu:** Millistykki úr pólýprópýleni með Luer-lock tengi, sem inniheldur 5 míkrometra síu og passar á stút á hettuglasi sem er 15 mm að ytra þvermáli **og**
- **Nál til að dæla lyfinu inn:** Nál úr ryðfríu stáli með Luer-lock tengi, vídd 26 G (ásættanleg vídd: 25-27 G), lengd helst 9 mm (3/8") eða að hámarki 13 mm (½"), helst með öryggisbúnaði.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

7. Notkunarleiðbeiningar

Nál með síu til að draga lyfið upp Valkostur (til að draga lyfið upp í sprautuna úr hettuglasinu)



Notkunarleiðbeiningar
Hemlibra
Stungulyf
Stakskammta hettuglös

Þú verður að lesa og skilja notkunarleiðbeiningarnar og geta fylgt þeim áður en þú sprautar þig með Hemlibra. Heilbrigðisstarfsmaður á að hafa sýnt þér hvernig á að undirbúa og mæla skammt af Hemlibra og sprauta þig með lyfinu áður en þú gerir það í fyrsta skipti. Ef spurningar vakna skaltu spyrja heilbrigðisstarfsmann.

Mikilvægar upplýsingar:

Ekki fara eftir þessum leiðbeiningum þegar notað er millistykki til að draga Hemlibra upp í sprautuna úr hettuglasinu.

Þessar leiðbeiningar eiga eingöngu við ef notuð er nál til að draga lyfið upp.

- **Ekki** sprauta þig eða nokkurn annan nema heilbrigðisstarfsmaður hafi sýnt þér hvernig á að gera það.
- Gakktu úr skugga um að á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu standi Hemlibra.
- Lestu merkimiðann á hettuglasinu áður en þú opnar það, til að ganga úr skugga um að þú hafir fengið réttan styrkleika til að gefa þann skammt sem þér var ávísað. Hugsanlega þarftu að nota fleiri en eitt hettuglas til að gefa réttan skammt.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu. **Ekki** nota lyfið ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
- **Eingöngu á að nota hvert hettuglas einu sinni.** Þegar búið er að gefa skammt á að henda ónotuðu Hemlibra sem eftir er í hettuglasinu. Ekki á að geyma ónotað lyf til síðari notkunar.
- **Eingöngu á að nota sprautur, sprautunálar til að draga lyfið upp og sprautunálar til að sprauta lyfinu inn sem lækjurinn hefur mælt fyrir um.**
- **Eingöngu á að nota hverja sprautu og sprautunál (til að draga lyfið upp og til að sprauta lyfinu inn) einu sinni.** Henda á notuðum hettum, hettuglösum, sprautum og sprautunálum.
- Ef skammturinn sem ávísað var er stærri en 2 ml þarft þú að sprauta Hemlibra oftar en einu sinni undir húð; hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá leiðbeiningar um lyfjagjöf.
- Aðeins á að sprauta Hemlibra undir húð.

Hvernig geyma á hettuglös með Hemlibra:

- Geymið hettuglös í kæli (2°C til 8°C). **Má ekki** frjósa.
- Geymið hettuglasið í upprunalegum umbúðum til að verja lyfið gegn ljósi.
- Geyma má óopnuð hettuglös við stofuhita (lægri en 30°C) í allt að 7 daga eftir að þau hafa verið tekin úr kæli. Setja má óopnuð hettuglös aftur í kæli eftir að þau hafa verið geymd við stofuhita. Heildartími utan kælis og við stofuhita á ekki að vera lengri en 7 dagar.
- Farga á hettuglösum sem hafa verið við stofuhita lengur en í 7 daga eða verið við hærri hitastig en 30°C.
- Geymið hettuglös þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Takið hettuglasið úr kæli 15 mínútum fyrir notkun og leyfið því að ná stofuhita (lægri en 30°C) áður en lyfjagjöf er undirbúin.
- **Ekki má** hrista hettuglasið.

Hvernig geyma á sprautunálar og sprautur:

- Geymið nálar til að draga lyfið upp, nálar til að gefa lyfið og sprautur á þurrum stað.
- Geymið nálar til að draga lyfið upp, nálar til að gefa lyfið og sprautur þar sem börn hvorki ná til né sjá.

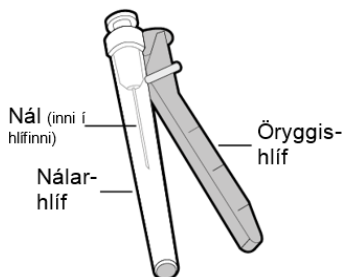
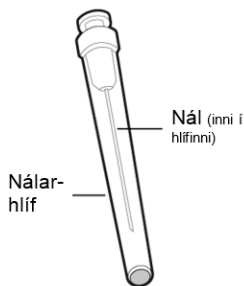
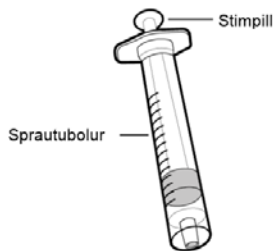
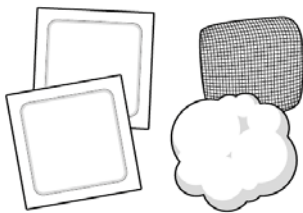
Skoðun lyfsins og annað sem til þarf:

- Finnið til allt sem þarf til að undirbúa lyfjagjöfina og gefa lyfið, og talið er upp hér fyrir neðan.
- **Athugið** fyrningardagsetningu á öskjunni, merkimiðanum á hettuglasinu og öðrum birgðum sem taldar eru upp hér fyrir neðan. **Ekki nota** neitt ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu þess.
- **Ekki nota** hettuglasið ef:
 - lyfið er skýjað, ógegnsætt eða litað.
 - lyfið inniheldur agnir.
 - hettuna yfir tappanum vantar.
- Athugið að ekkert af því sem þarf að nota sé skemmt. **Ekki nota** neitt sem virðist skemmt eða hefur dottið.
- Setjið allt sem þarf til á hreinan, vel lýstan og sléttan flöt.

Í öskjunni eru:



Í öskjunni eru ekki:



- **Hettuglas með lyfinu**

- **Notkunarleiðbeiningar fyrir Hemlibra**

- **Sprittklútar**

Athugið: Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að gefa þann skammt sem var ávísað, þarf að nota nýjan sprittklút fyrir hvert hettuglas.

- **Grisja**
- **Bómullarhnoðri**

- **Sprauta**

- Til að sprauta inn rúmmáli allt að 1 ml á að nota **1 ml sprautu**.

- Til að sprauta inn rúmmáli sem er 1 til 2 ml á að nota **2 ml eða 3 ml sprautu**.

- **Athugið: Ekki** á að nota 2 ml eða 3 ml sprautu til að sprauta inn rúmmáli allt að 1 ml.

- **18G sprautunál með 5 míkrometra síu til að draga lyfið upp**

Athugið: Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að gefa þann skammt sem var ávísað, þarf að nota nýja sprautunál til að draga lyfið upp úr hverju hettuglasi.

- **Ekki** nota þessa sprautunál til að sprauta lyfinu inn, hún er ætluð til að draga lyfið upp.

- Sprautunál með öryggishlíf (notuð til að dæla lyfinu inn).

- **Ekki** nota þessa sprautunál til að draga lyfið upp úr hettuglasinu.



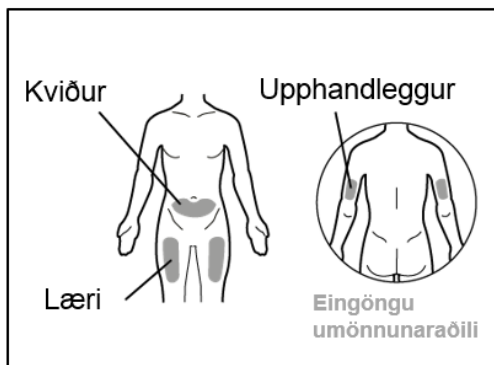
- Ílát til að farga sprautunálum í

Undirbúið lyfið:



- Leyfið hettuglösunum að ná stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur fyrir notkun, á hreinum og sléttum fleti, fjarri beinu sólarljósi.
- **Ekki** reyna að hita hettuglösinn á annan hátt.
- **Þvoið hendur** vel með sápu og vatni.

Veljið og undirbúið stungustað:



- Hreinsið valinn stungustað með sprittklút.
- Látið húðina þorna í u.þ.b. 10 sekúndur.
- **Ekki** snerta stungustaðinn, beina lofti að honum eða blása á hann áður en sprautað er.

Þú getur sprautað í:

- Læri (framan til fyrir miðju).
- Kvið, nema innan við 5 cm frá nafla.
- Utanverðan upphandlegg (eingöngu ef umönnunaraðili sprautar).
- Velja á nýjan stungustað í hvert skipti, a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustöðum.
- **Ekki** sprauta á stöðum sem geta orðið fyrir ertingu af belti eða mittisól.
- **Ekki** sprauta í fæðingarbletti, ör, mar eða svæði þar sem húðin er aum, rauð, hörð eða rofin.

Sprautan undirbúin:

- Þegar lyfið er komið í sprautuna á að sprauta tafarlaust.
- Þegar nálarhlífin hefur verið fjarlægð af nálinni sem notuð er til að sprauta lyfinu á að sprauta lyfinu úr sprautunni undir húð innan 5 mínútna.
- **Ekki** snerta óvarðar nálar eða láta þær snerta yfirborð eftir að nálarhlífin hefur verið fjarlægð.
- **Ekki** nota sprautur ef nálin snertir yfirborð.

Mikilvægar upplýsingar um hvað gera skal eftir að lyfinu er sprautað inn:

- Ef blóðdropi sést á stungustaðnum er hægt að þrýsta dauðhreinsuðum bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í a.m.k. 10 sekúndur, þar til blæðingin er hætt.
- Ef mar kemur fram (blæðing undir húð á litlu svæði) er einnig hægt að þrýsta kælipoka varlega á stungustaðinn. Hafið samband við heilbrigðisstarfsmann ef blæðingin hættir ekki.
- **Ekki** nudda stungustaðinn eftir að lyfinu er sprautað inn.

Förgun lyfjaleifa og annars búnaðar:

Mikilvægt: Geymið nálarheld ílát alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.

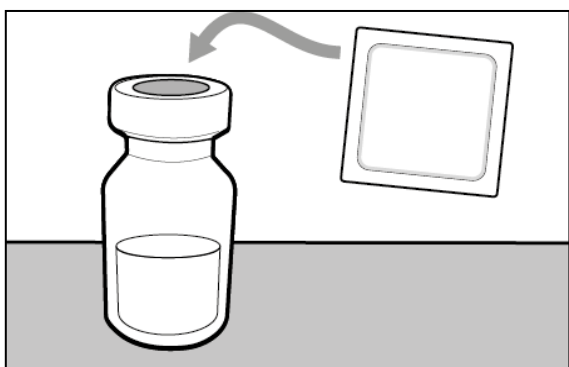
- **Henda á notuðum hettum, hettuglösum, nálum og sprautum í nálabox.**
- Setjið notaðar nálar og sprautur í nálabox strax eftir notkun. **Ekki** henda hettum, hettuglösum, nálum eða sprautum með heimilissorpi.
- Ef nálabox er ekki tiltækt er hægt að nota annað ílát sem er:
 - gert úr sterku plasti.
 - hægt að loka með þétu, nálarheldu loki, sem beittir hlutir geta ekki stungist út um.
 - upprétt og stöðugt við notkun.
 - lekahelt.
 - merkt á viðeigandi hátt til að vara við hættulegum efnum sem í því eru.
- Þegar nálarhelda ílátið er nánast fullt á að farga því á öruggan hátt samkvæmt gildandi reglum.
- **Ekki** má henda nálarheldum ílátum með heimilissorpi nema gildandi reglur leyfi slíkt. **Ekki** má endurnýta nálarheld ílát.

1. UNDIRBÚNINGUR

Skref 1. Takið hettuna af hettuglasinu og hreinsið tappann

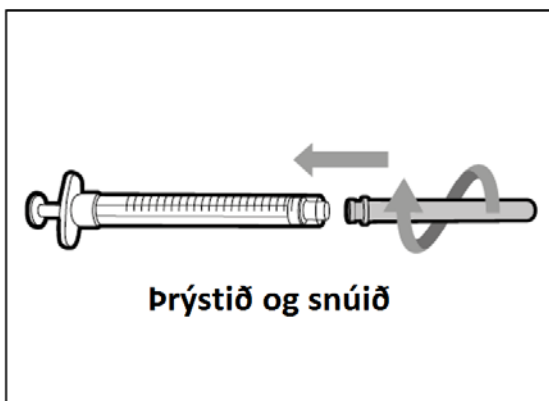


- Takið hettuna af hettuglasinu/glösunum.
- Hendið hettunni af hettuglasinu í nálabox.

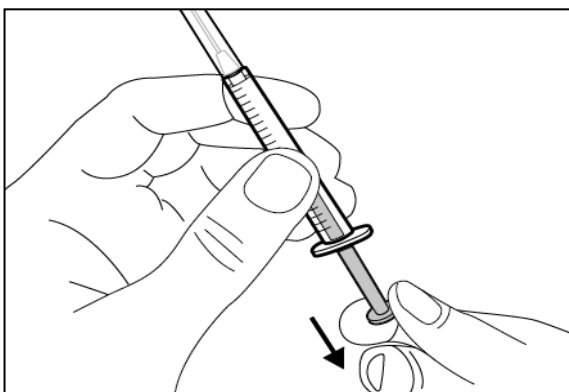


- Hreinsið tappann á hettuglasinu með sprittklút.

Skref 2. Setjið nál með síu til að draga lyfið upp á sprautuna

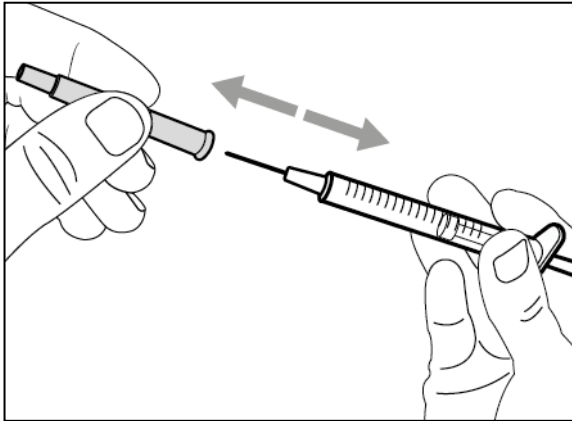


- Þrýstið nálinni með síu á sprautuna og snúið henni réttisælis þar til hún er tryggilega fest.



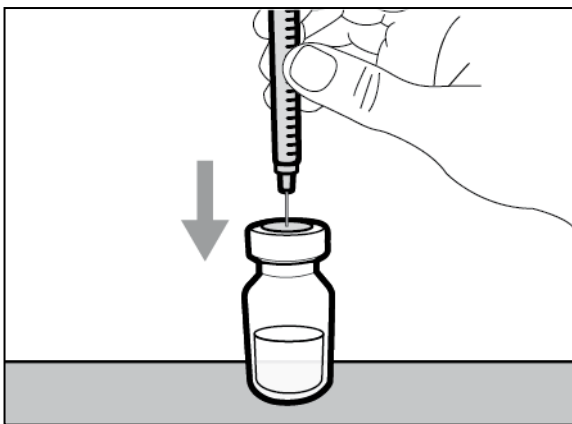
- Dragið sprautustimpilinn hægt út og dragið þannig sama rúmmál af lofti inn í sprautuna og rúmmál skammtsins sem á að gefa.

Skref 3. Takið nálarhlífina af nálinni

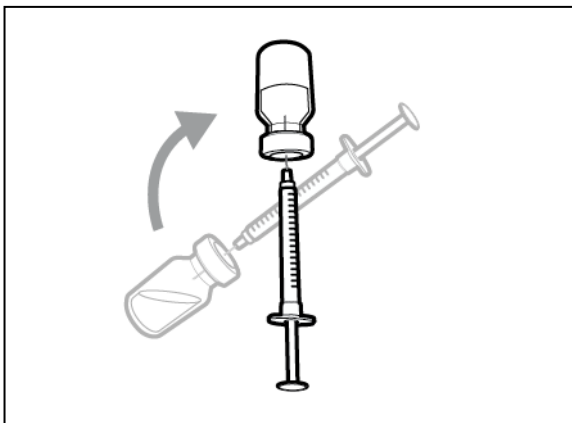


- Haldið um bol sprautunnar og látið nálina vísa upp.
- Dragið nálarhlífina varlega af nálinni, í átt frá líkamanum. **Ekki farga nálarhlífinni. Setjið nálarhlífina á hreinan og sléttan flöt.** Nauðsynlegt er að setja hlífina aftur á nálina þegar lyfið hefur verið dregið upp.
- **Ekki snerta** nálaroddinn eða láta hann snerta neitt eftir að nálarhlífín hefur verið tekin af.

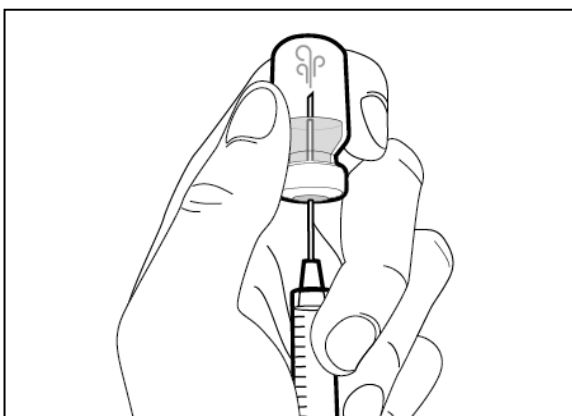
Skref 4. Sprautið lofti í hettuglasið



- Látið hettuglasið standa á sléttum fleti og stingið nálinni sem nota á til að draga upp lyfið beint niður í gegnum **miðjan** tappann.

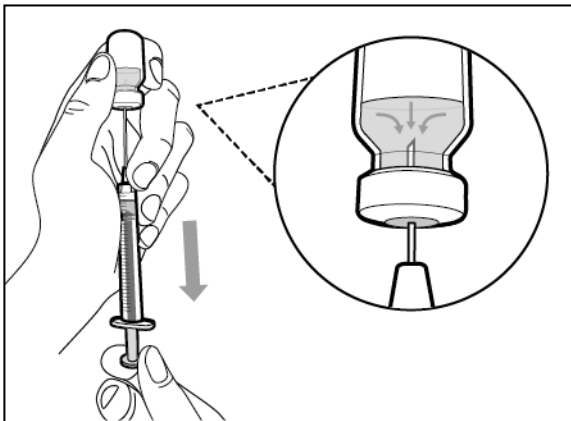


- Snúið sprautunni og hettuglasinu við þannig að hettuglasið sé á hvolfi.



- Þrýstið á stimpilstöngina meðan hettuglasið er á hvolfi til að sprauta loftinu úr sprautunni í hettuglasið, **yfir yfirborði lyfsins.**
- Haldið þrýstingi á stimpilstönginni.
- **Ekki** sprauta lofti í lyfið, þar sem það getur myndað loftbólur eða froðu í lyfinu.

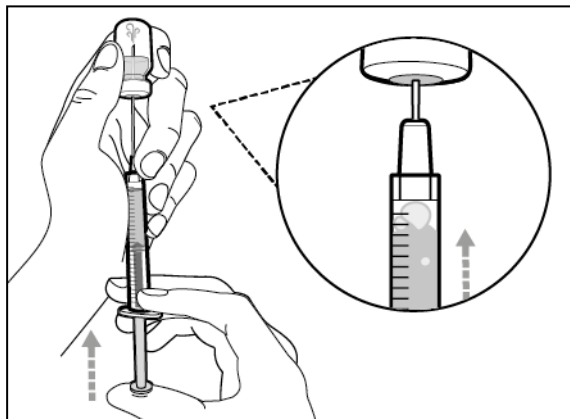
Skref 5. Lyfið dregið upp í sprautuna



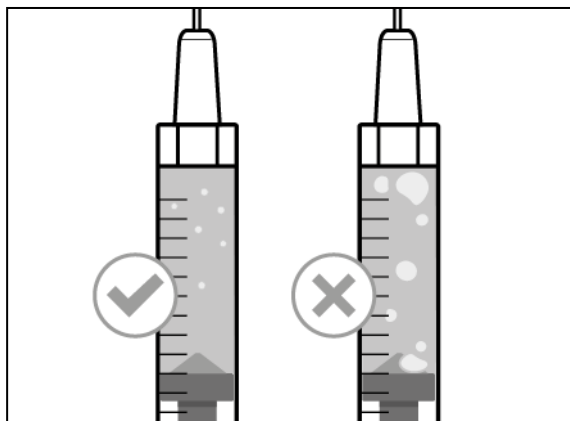
- Dragið nálaroddinn niður þannig að hann sé **undir yfirborði lyfsins**.
- Beinið sprautunni upp og dragið stimpilstöngina hægt út þannig **meira lyf sé dregið upp í sprautuna en rúmmál skammtsins sem á að gefa**.
- **Haldið þétt um stimpilstöngina** til að tryggja að hún dragist ekki aftur inn.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.

Mikilvægt: Ef skammturinn sem á að gefa er stærri en það rúmmál af Hemlibra sem er í hettuglasinu á að **draga allt lyfið upp í sprautuna** og fylgja síðan leiðbeiningunum í kaflanum „Hettuglös sameinuð“.

Skref 6. Fjarlægð loftbólur



- Haldið nálinni í hettuglasinu og athugið hvort stórar loftbólur eru í sprautunni. Stórar loftbólur geta valdið því að þú fái of lítinn skammt.



- **Fjarlægð stórar loftbólur** með því að banka varlega á sprautubolinn með fingrum þar til loftbólurnar færast efst í sprautuna. Færið nálaroddinn **yfir yfirborð lyfsins** og þrýstið loftbólunum hægt úr sprautunni.
- Ef rúmmál lyfsins í sprautunni er nú jafn mikið eða minna en rúmmál skammtsins sem á að gefa á að færa nálaroddinn **undir yfirborð lyfsins** og **draga** stimpilstöngina hægt út þar til rúmmál lyfsins í sprautunni er **meira en rúmmál þess skammts sem á að gefa**.

- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.
- Endurtakið þessi skref þar til allar stórar loftbólur hafa verið fjarlægðar.

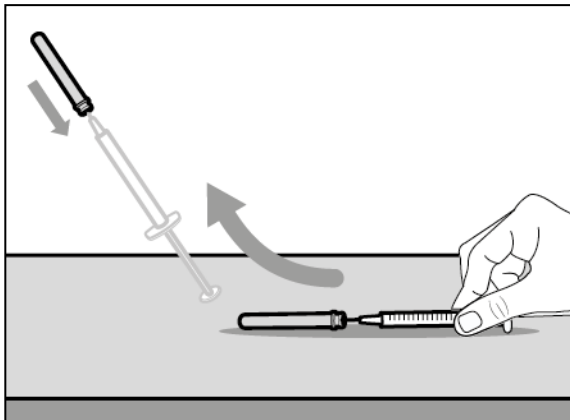
Athugið: Gangið úr skugga um að nóg lyf sé í sprautunni til að gefa skammtinn áður en haldið er áfram í næsta skref. Ef erfitt er að ná öllu lyfinu úr hettuglasinu er hægt að snúa glasinu aftur á réttan kjöl til að ná því sem eftir er.



Ekki nota nálina sem lyfið er dregið upp með til að gefa lyfið, þar sem það getur valdið sársauka og blæðingu.

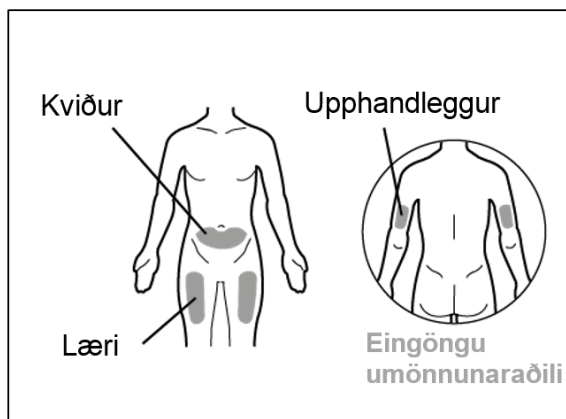
2. INNDÆLING

Skref 7. Hlífin sett aftur á nálina



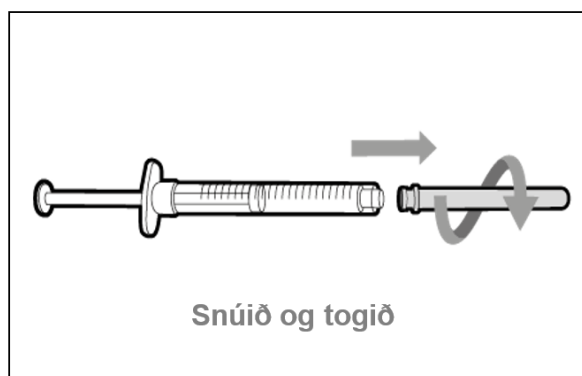
- Losið sprautuna og nálina úr hettuglasinu.
- **Haldið á sprautunni í annarri hönd og rennið nálinni í nálarhlífina og lyftið upp** svo hún hylji nálina.
- Þegar nálarhlífin er komin á nálina á að þrýsta henni í átt að sprautunni til að festa hana til fulls með **annarri hönd** til að koma í veg fyrir að einhver skaði sig á henni fyrir slysi.

Skref 8. Hreinsið stungustaðinn



- Veljið stungustað og **hreinsið** hann með sprittklút.

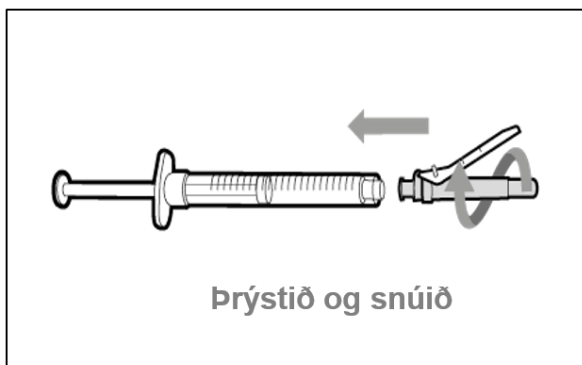
Skref 9. Fjarlægjið nálina sem var notuð til að draga lyfið upp af sprautunni



- Takið nálina sem var notuð til að draga lyfið upp af sprautunni með því að snúa henni rangsælis og toga varlega.
- Hendið notuðu nálinni í nálabox.

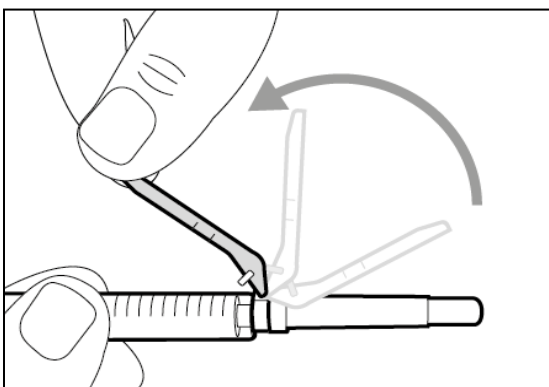
Snúið og togið

Skref 10. Festið nálina sem nota á til að sprauta lyfinu inn á sprautuna



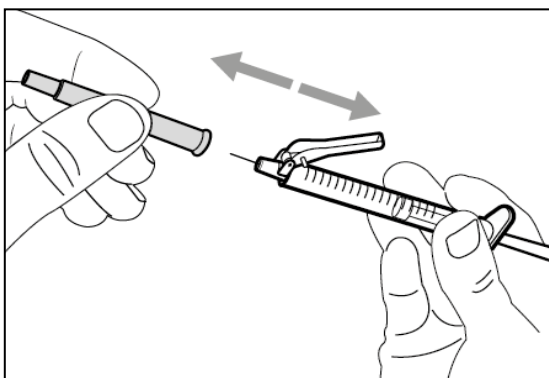
- Þrýstið nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn á sprautuna og snúið henni réttisælis, þar til hún er tryggilega fest.

Skref 11. Færið öryggishlífina



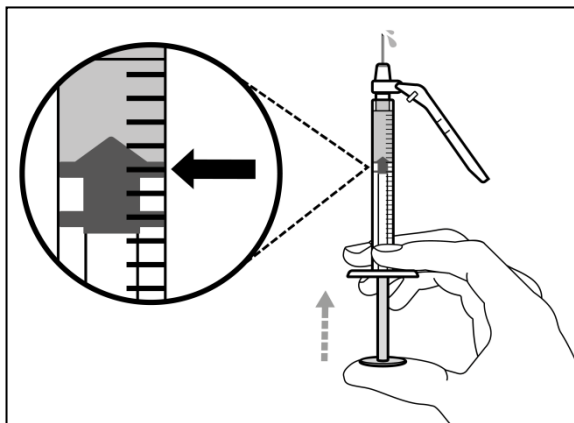
- Færið öryggishlífina frá nálinni og að sprautubolnum.

Skref 12. Takið hlífina af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn



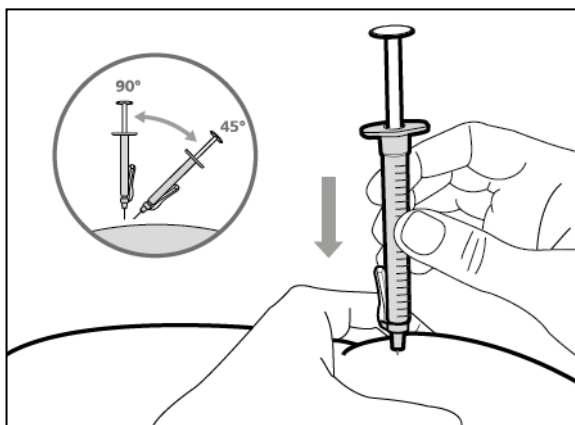
- Togið hlífina **varlega** beint af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn.
- Hendið hlífinni í nálabox.
- **Ekki snerta** nálaroddinn eða láta hann snerta yfirborð.
- Þegar búið er að fjarlægja hlífina af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn á að gera það innan 5 mínútna.

Skref 13. Stillið sprautuna á þann skammt sem á að gefa



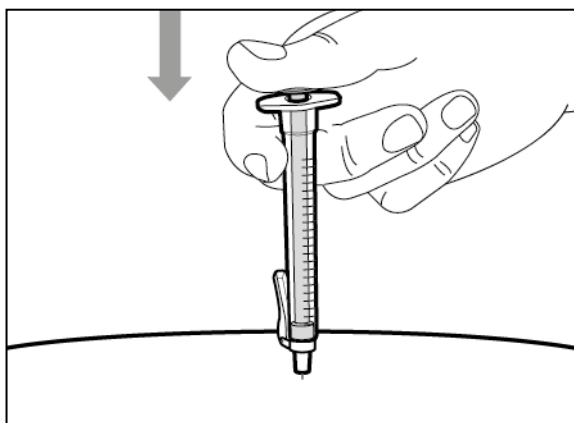
- Haldið sprautunni þannig að nálin vísi upp og þrýstið stimpilstönginni hægt inn þar til hún sýnir það rúmmál sem á að gefa.
- **Athugið að skammtastærð sé rétt stillt**, gangið úr skugga um að efri brún stimpilsins nemi við kvörðunarstrikið fyrir þann skammt sem á að gefa.

Skref 14. Lyfinu dælt undir húð



- Klípið um húðfellinguna á stungustaðnum og stungið nálinni snögg og ákveðið á kaf, undir **45° til 90° horni**. **Ekki** halda um stimpilstöngina eða þrýsta á hana þegar nálinni er stungið inn.
- Haldið sprautunni kyrrri og sleppið húðfellingunni.

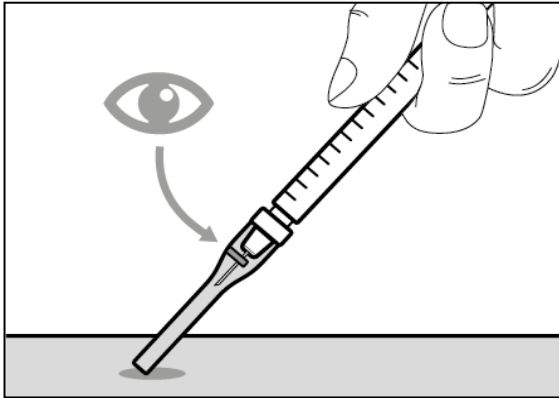
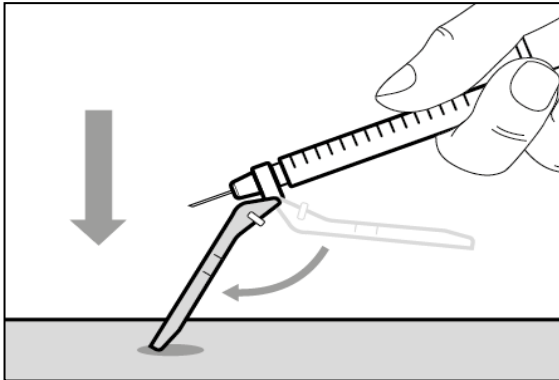
Skref 15. Lyfinu dælt inn



- Dælið öllu lyfinu úr sprautunni hægt inn með því að þrýsta stimpilstönginni varlega alla leið inn.
- Dragið nálina úr húðinni undir sama horni og henni var stungið inn.

3. FÖRGUN

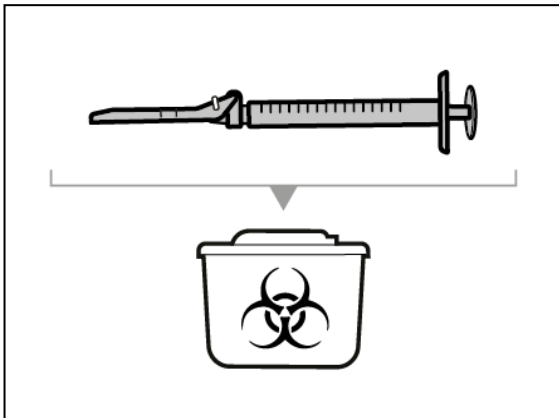
Skref 16. Hyljið nálina með öryggishlífinni



- Þrýstið öryggishlífinni fram um 90°, frá sprautubolnum.
- **Haldið sprautunni með annarri hönd og þrýstið öryggishlífinni niður á sléttan flöt með ákveðinni hreyfingu, þar til smellur heyrst.**

- Ef enginn smellur heyrst þarf að athuga hvort öryggishlífin hylur nálina til fulls.
- Haldið fingrum alltaf aftan við öryggishlífinna og fjarri nálinni.
- **Ekki** taka nálina af sprautunni.

Skref 17. Hendið sprautunni og nálinni

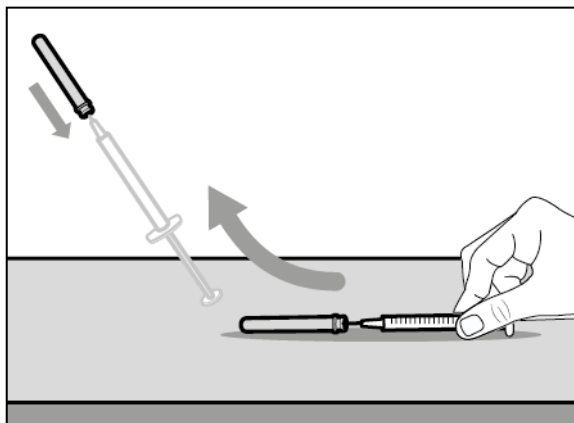


- Setjið notaðar nálar og sprautur í nálabox strax eftir notkun. Frekari upplýsingar eru í kaflanum „Förgun lyfjaleifa og annars búnaðar“.
- **Ekki** reyna að fjarlægja notuðu nálina af sprautunni.
- **Ekki setja** nálarhlífina aftur á nálina.
- **Mikilvægt:** Geymið nálarheld ílát alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Farga á notuðum hettum, hettuglösnum, millistykjum, sprautunálum og sprautum í nálarheld ílát.

Innihald hettuglasa sameinað

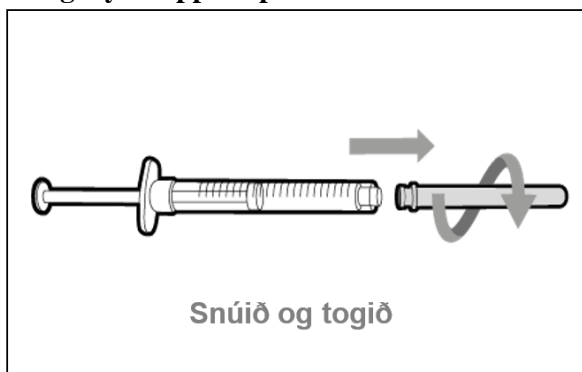
Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að ná þeim skammti sem á að gefa á að fylgja þessum leiðbeiningum eftir að hafa dregið upp lyfið úr fyrsta hettuglasinu eins og lýst er í skrefi 5. Notað þú nýja nál til að draga lyf upp úr hverju hettuglasi.

Skref A. Hlífin sett aftur á nálina



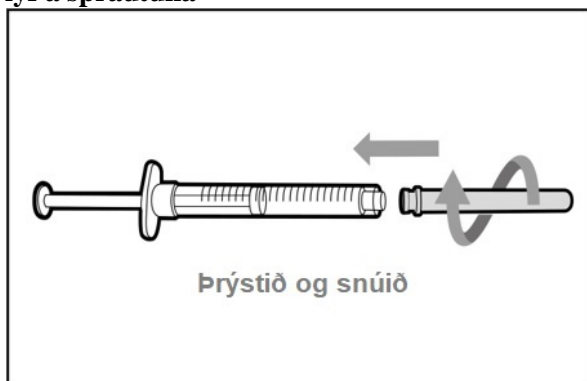
- Losið sprautuna og nálina úr fyrsta hettuglasinu.
- **Haldið á sprautunni í annarri hönd og rennið** nálinni í nálarhlífina og **lyftið upp** svo hún hylji nálina.
- Þegar nálarhlífin er komin á nálina á að þrýsta henni í átt að sprautunni til að festa hana til fulls með **annarri hönd** til að koma í veg fyrir að einhver skaði sig á henni fyrir slysi.

Skref B. Fjarlægjið nálina sem var notuð til að draga lyfið upp af sprautunni



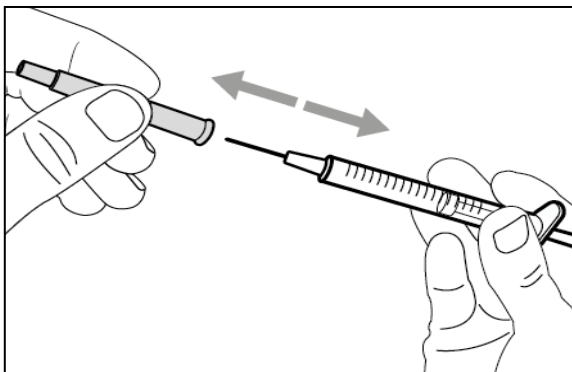
- Takið nálina sem var notuð til að draga lyfið upp af sprautunni með því að snúa henni rangsælis og toga varlega.
- Hendið notuðu nálinni í nálabox.

Skref C. Setjið nýja nál með síu til að draga upp lyf á sprautuna



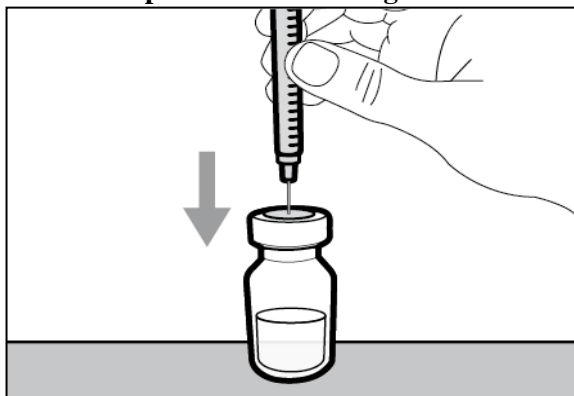
- Þrýstið nýrri nál á sprautuna og snúðið henni réttisælis þar til hún er tryggilega fest.
- Dragið sprautustimpilinn hægt út og dragið þannig loft inn í sprautuna.

Skref D. Takið nálarhlífina af nálinni

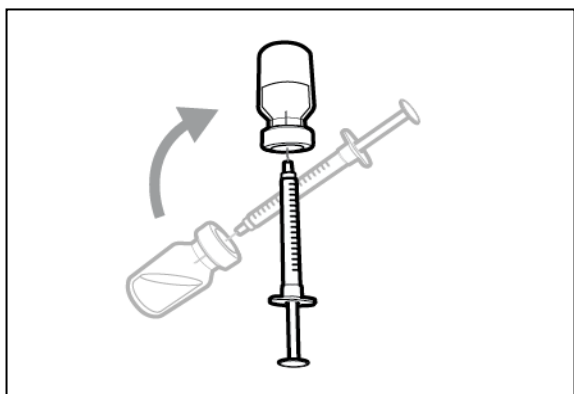


- Haldið um bol sprautunnar og látið nálina vísa upp.
- Dragið nálarhlífina varlega af nálinni, í átt frá líkamanum. **Ekki farga nálarhlífinni.** Nauðsynlegt er að setja hlífina aftur á nálina þegar lyfið hefur verið dregið upp í sprautuna.
- **Ekki snerta** nálaroddinn.

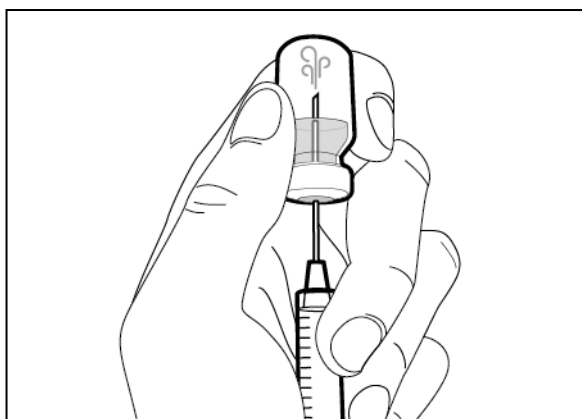
Skref E. Sprautið lofti í hettuglasið



- Látið nýja hettuglasið standa á sléttum fleti og stingið nýju nálinni sem nota á til að draga upp lyfið beint niður í gegnum miðjan tappann.

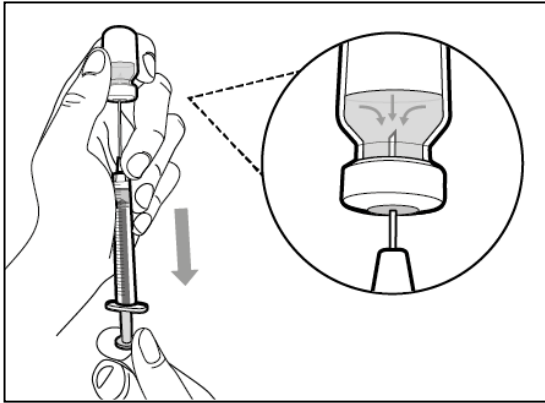


- Snúið sprautunni og hettuglasinu við þannig að hettuglasið sé á hvolfi.



- Sprautið lofti í hettuglasið, **yfir yfirborði lyfsins**, meðan hettuglasið er á hvolfi.
- Haldið þrýstingi á stimpilstönginni.
- **Ekki** sprauta lofti í lyfið, þar sem það getur myndað loftbólur eða froðu í lyfinu.

Skref F. Lyfið dregið upp í sprautuna



- Dragið nálaroddinn niður þannig að hann sé **undir yfirborði lyfsins**.
- Beinið sprautunni upp og dragið stimpilstöngina hægt út þannig **meira lyf sé dregið upp í sprautuna en rúmmál skammtsins sem á að gefa**.
- **Haldið þétt um stimpilstöngina** til að tryggja að hún dragist ekki aftur inn.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.

Athugið: Gangið úr skugga um að nóg lyf sé í sprautunni til að gefa skammtinn áður en haldið er áfram í næstu skref. Ef erfitt er að ná öllu lyfinu úr hettuglasinu er hægt að snúa glasinu aftur á réttan kjöl til að ná því sem eftir er.



Ekki nota nálina sem lyfið er dregið upp með til að gefa lyfið, þar sem það getur valdið sársauka og blæðingu.

Endurtaka á skref A til F fyrir hvert hettuglas sem bæta þarf við þar til heildarrúmmál lyfsins í sprautunni er orðið meira en rúmmál skammtsins sem á að gefa. Þegar því er náð : að láta nálina vera í hettuglasinu og taka upp þráðinn í skrefi 6 „Fjarlægjið loftbólur“. Haldið síðan áfram með þau skref sem eftir eru.

Millistykki með síu fyrir hettuglas
Valkostur
(til að draga lyfið upp í sprautuna úr hettuglasinu)



Notkunarleiðbeiningar
Hemlibra
Stungulyf
Stakskammta hettuglös

Þú verður að lesa og skilja notkunarleiðbeiningarnar og geta fylgt þeim áður en þú sprautar þig með Hemlibra. Heilbrigðisstarfsmaður á að hafa sýnt þér hvernig á að undirbúa og mæla skammt af Hemlibra og sprauta þig með lyfinu áður en þú gerir það í fyrsta skipti. Ef spurningar vakna skaltu spyrja heilbrigðisstarfsmann.

Mikilvægar upplýsingar:

Ekki fara eftir þessum leiðbeiningum þegar notuð er nál til að draga Hemlibra upp í sprautuna úr hettuglasinu. Þessar leiðbeiningar eiga eingöngu við ef notað er millistykki til að draga lyfið upp.

- **Ekki** sprauta þig eða nokkurn annan nema heilbrigðisstarfsmaður hafi sýnt þér hvernig á að gera það.
- Gakktu úr skugga um að á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu standi Hemlibra.
- Lestu merkimiðann á hettuglasinu áður en þú opnar það, til að ganga úr skugga um að þú hafir fengið réttan styrkleika til að gefa þann skammt sem þér var ávísað. Hugsanlega þarftu að nota fleiri en eitt hettuglas til að gefa réttan skammt.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu. **Ekki** nota lyfið ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
- **Eingöngu á að nota hvert hettuglas einu sinni.** Þegar búið er að gefa skammt á að henda ónotuðu Hemlibra sem eftir er í hettuglasinu. **Ekki** á að geyma ónotað lyf til síðari notkunar.
- **Eingöngu á að nota sprautur, millistykki til að draga lyfið upp og sprautunálar til að sprauta lyfinu inn sem læknirinn hefur mælt fyrir um.**
- **Eingöngu á að nota hverja sprautu, millistykki og sprautunál einu sinni. Henda á notuðum nálarhlífum, hettuglösum, sprautum og sprautunálum.**
- Ef skammturinn sem ávísað var er stærri en 2 ml þarft þú að sprauta Hemlibra oftar en einu sinni undir húð; hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá leiðbeiningar um lyfjagjöf.
- Aðeins á að sprauta Hemlibra undir húð.

Hvernig geyma á hettuglós með Hemlibra:

- Geymið hettuglós í kæli (2°C til 8°C). **Má ekki** frjósa.
- Geymið hettuglasið í upprunalegum umbúðum til að verja lyfið gegn ljósi.
- Geyma má óopnuð hettuglós við stofuhita (lægra en 30°C) í allt að 7 daga eftir að þau hafa verið tekin úr kæli. Setja má óopnuð hettuglós aftur í kæli eftir að þau hafa verið geymd við stofuhita. Heildartími utan kælis og við stofuhita á ekki að vera lengri en 7 dagar.
- Farga á hettuglösum sem hafa verið við stofuhita lengur en í 7 daga eða verið við herra hitastig en 30°C.
- Geymið hettuglós þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Takið hettuglasið úr kæli 15 mínútum fyrir notkun og leyfið því að ná stofuhita (lægra en 30°C) áður en lyfjagjöf er undirbúin.
- **Ekki má** hrista hettuglasið.

Hvernig geyma á millistykki, sprautunálar og sprautur:

- Geymið millistykki, nálar til að gefa lyfið og sprautur á þurrum stað.
- Geymið millistykki, nálar til að gefa lyfið og sprautur þar sem börn hvorki ná til né sjá

Skoðun lyfsins og annað sem til þarf:

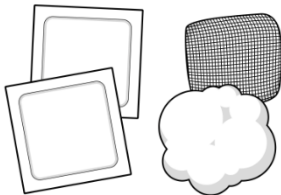
- Finnið til allt sem þarf til að undirbúa lyfjagjöfina og gefa lyfið, og talið er upp hér fyrir neðan.
- **Athugið** fyrningardagsetningu á öskjunni, merkimiðanum á hettuglasinu og öðrum birgðum sem taldar eru upp hér fyrir neðan. **Ekki nota** neitt ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu þess.
- **Ekki nota** hettuglasið ef:
 - lyfið er skýjað, ógegensætt eða litað.
 - lyfið inniheldur agnir.
 - hettuna yfir tappanum vantar.
- Athugið að ekkert af því sem þarf að nota sé skemmt. **Ekki nota** neitt sem virðist skemmt eða hefur dottið.
- Setjið allt sem þarf til á hreinan, vel lýstan og sléttan flöt.

Í öskjunni eru:

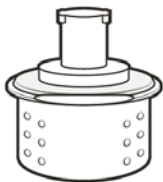


- Hettuglas með lyfinu
- Notkunarleiðbeiningar fyrir Hemlibra

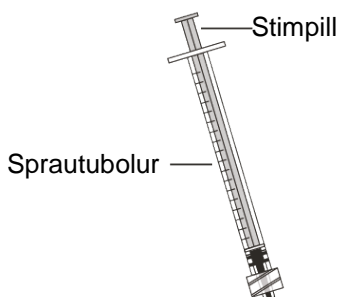
Í öskjunni eru ekki:



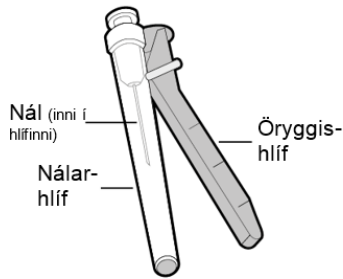
- **Sprittklútar**
Athugið: Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að gefa þann skammt sem var ávísað, þarf að nota nýjan sprittklút fyrir hvert hettuglas.
- **Grisja**
- **Bómullarhnoðri**



- **Millistykki með síu fyrir hettuglas** (sett á stút hettuglassins).
Athugið: Notað til að draga lyfið úr hettuglasinu upp í sprautuna. Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að gefa þann skammt sem var ávísað, þarf að nota nýtt millistykki fyrir hvert hettuglas.
- ⚠ **Ekki stinga nálinni sem nota á til að gefa lyfið í millistykkið.**



- **Sprauta með stimpli sem veldur því að ónýtt rúmmál verður lítið (low dead space)**
Mikilvægt:
 - Til að sprauta inn rúmmáli allt að 1 ml á að nota **1 ml sprautu með litlu ónýttu rúmmáli.**
 - Til að sprauta inn rúmmáli sem er meira en 1 ml á að nota **2 ml eða 3 ml sprautu með litlu ónýttu rúmmáli.****Athugið: Ekki** á að nota 2 ml eða 3 ml sprautu til að sprauta inn rúmmáli allt að 1 ml.

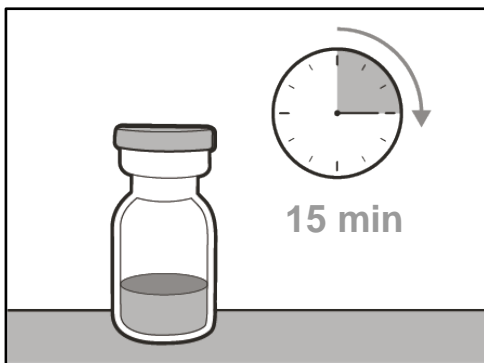


- Sprautunál með öryggishlíf (notuð til að dæla lyfinu inn).
- **Ekki** stinga nálinni sem nota á til að gefa lyfið í millistykkið eða nota hana til að draga lyfið upp úr hettuglasinu.



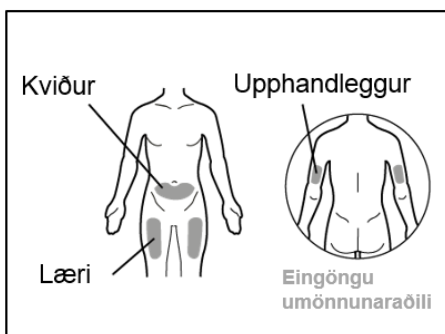
- Ílát til að farga sprautunálum í

Undirbúið lyfið:



- Leyfið hettuglösunum að ná stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur fyrir notkun, á hreinum og sléttum fleti, fjarri beinu sólarljósi.
- **Ekki** reyna að hita hettuglösinn á annan hátt.
- **Þvoið hendur** vel með sápu og vatni.

Veljið og undirbúið stungustað:



- Hreinsið valinn stungustað með sprittklút.
- Látið húðina þorna í u.þ.b. 10 sekúndur.
- **Ekki** snerta stungustaðinn, beina lofti að honum eða blása á hann áður en sprautað er.

Þú getur sprautað í:

- Læri (framan til fyrir miðju).
- Kvið, nema innan við 5 cm frá nafla.
- Utanverðan upphandlegg (eingöngu ef umönnunaraðili sprautar).
- Velja á nýjan stungustað í hvert skipti, a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustöðum.
- **Ekki** sprauta á stöðum sem geta orðið fyrir ertingu af beltí eða mittisól.

- **Ekki** sprauta í fæðingarbletti, ör, mar eða svæði þar sem húðin er aum, rauð, hörð eða rofin.

Sprautan undirbúin:

- Þegar lyfið er komið í sprautuna á að sprauta tafarlaust.
- Þegar nálarhlífin hefur verið fjarlægð af nálinni sem notuð er til að sprauta lyfinu á að sprauta lyfinu úr sprautunni undir húð innan 5 mínútna.
- **Ekki** snerta óvarðar nálar eða láta þær snerta yfirborð eftir að nálarhlífin hefur verið fjarlægð.
- **Ekki** nota sprautur ef nálin snertir yfirborð.

Mikilvægar upplýsingar um hvað gera skal eftir að lyfinu er sprautað inn:

- Ef blóðdropi sést á stungustaðnum er hægt að þrýsta dauðhreinsuðum bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í a.m.k. 10 sekúndur, þar til blæðingin er hætt.
- Ef mar kemur fram (blæðing undir húð á litlu svæði) er einnig hægt að þrýsta kælipoka varlega á stungustaðinn. Hafið samband við heilbrigðisstarfsmann ef blæðingin hættir ekki.
- **Ekki** nudda stungustaðinn eftir að lyfinu er sprautað inn.

Förgun lyfjaleifa og annars búnaðar:

Mikilvægt: Geymið nálarheld ílát alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.

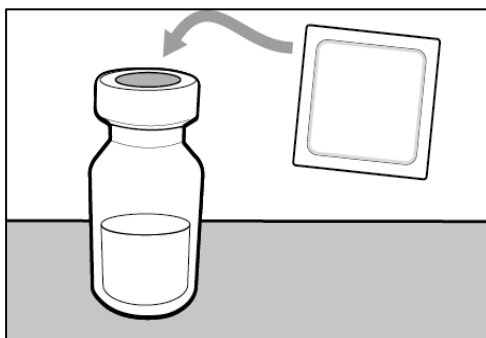
- **Henda á notuðum hettum/nálarhlífum, hettuglösum, millistykkjum, nálum og sprautum í nálabox.**
- Setjið notuð millistykki, nálar og sprautur í nálabox strax eftir notkun. **Ekki** henda nálarhlífum, hettuglösum, nálum eða sprautum með heimilissorpi.
- Ef nálabox er ekki tiltækt er hægt að nota annað ílát sem er:
 - gert úr sterku plasti.
 - hægt að loka með þéttu, nálarheldu loki, sem beittir hlutir geta ekki stungist út um.
 - upprétt og stöðugt við notkun.
 - lekahelt.
 - merkt á viðeigandi hátt til að vara við hættulegum efnum sem í því eru.
- Þegar nálarhelda ílátið er nánast fullt á að farga því á öruggan hátt samkvæmt gildandi reglum.
- **Ekki** má henda nálarheldum ílátum með heimilissorpi nema gildandi reglur leyfi slíkt. **Ekki** má endurnýta nálarheld ílát.

1. UNDIRBÚNINGUR

Skref 1. Takið hettuna af hettuglasinu og hreinsið tappann

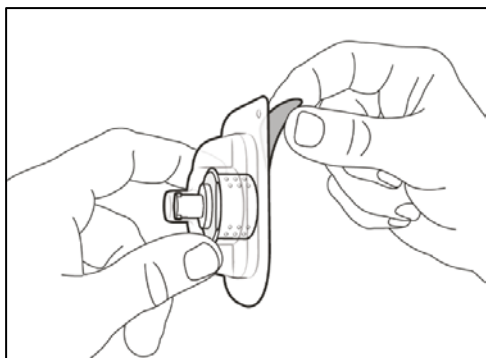


- Takið hettuna af hettuglasinu/glösunum.
- Hendið hettunni af hettuglasinu í nálabox.

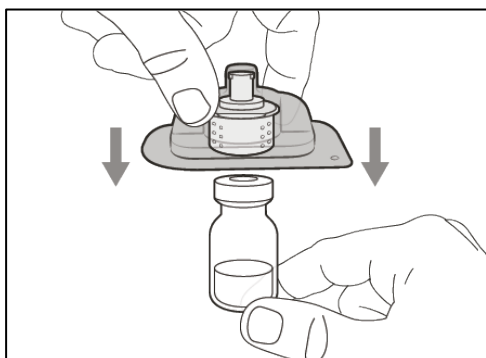


- Hreinsið tappann á hettuglasinu með sprittklút.

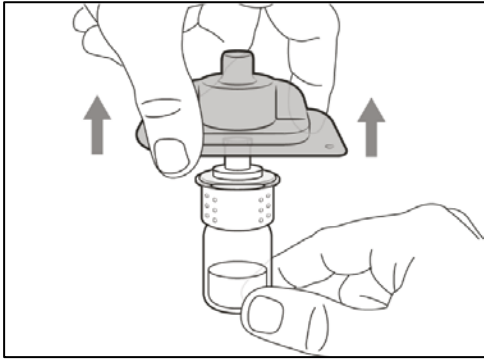
Skref 2. Setjið millistykkið á hettuglasið



- Flettið filmunni af til að opna þynnupakkninguna.
- ⚠ **Ekki** taka millistykkið úr glæru plast þynnupakkningunni.

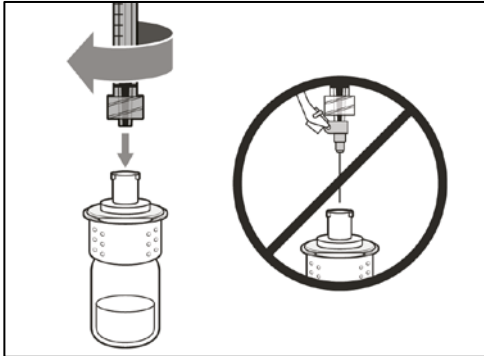


- Þrýstið plast þynnupakkningunni með millistykkinu á hettuglasið þar til **smellur** heyrst.



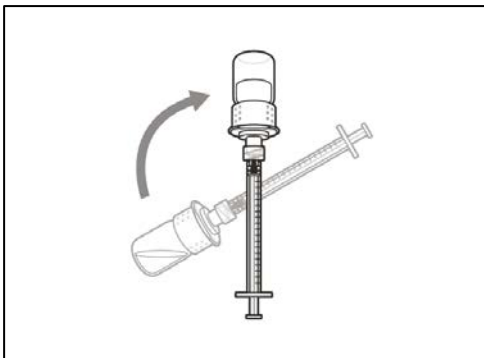
- Fjarlægið plast þynnupakkninguna og hendið henni.
- **Ekki** snerta stút millistykksins.

Skref 3. Festið sprautuna við millistykkið

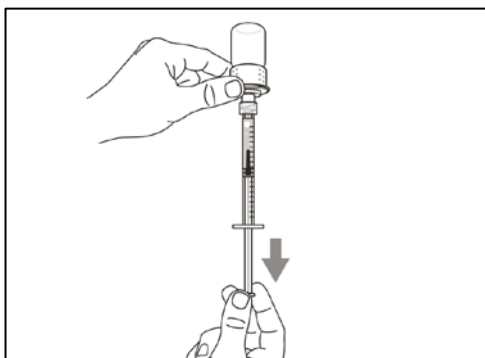


- Takið hettuna af sprautunni (ef þörf krefur).
- Þrýstið sprautunni í millistykkið og snúið henni réttisælís þar til hún er tryggilega fest.

Skref 4. Dragið lyfið upp í sprautuna



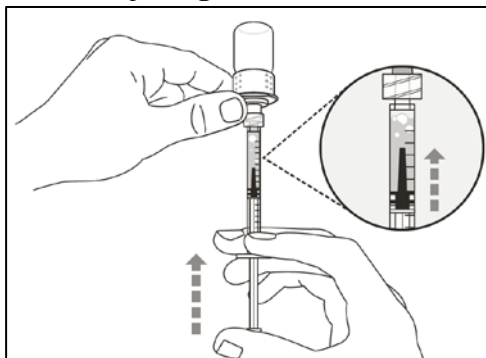
- Haldið sprautunni með áfestu millistykkinu og hettuglasinu þannig að hettuglasið sé á hvolfi.



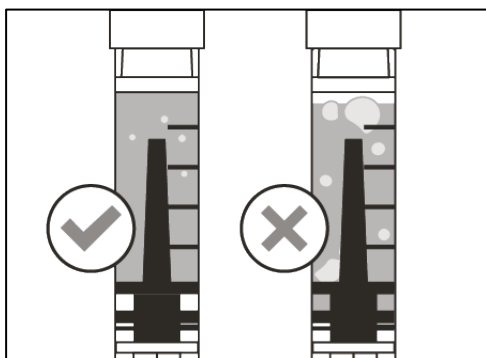
- Beinið sprautunni upp og dragið stimpilstöngina hægt út þannig **meira lyf sé dregið upp í sprautuna en rúmmál skammtsins sem á að gefa.**
- **Haldið þétt um stimpilstöngina** til að tryggja að hún dragist ekki aftur inn.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.

Mikilvægt: Ef skammturinn sem á að gefa er stærri en það rúmmál af Hemlibra sem er í hettuglasinu á að **draga allt lyfið upp í sprautuna** og fylgja síðan leiðbeiningunum í kaflanum „**Hettuglös sameinuð**“.

Skref 5. Fjarlægð loftbólur



- Hafið hettuglasið áfram fast við sprautuna og **athugið hvort stórar loftbólur eru í sprautunni**. Stórar loftbólur geta valdið því að þú fái of lítinn skammt.

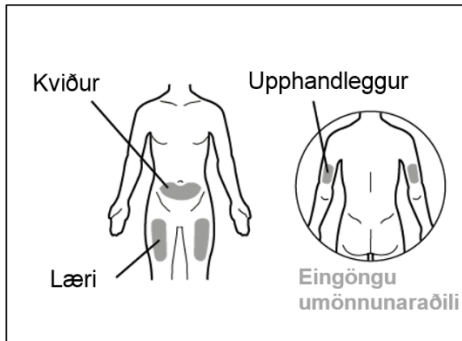


- **Fjarlægð stórar loftbólur** með því að banka varlega á sprautubolinn með fingrum þar til loftbólurnar færast efst í sprautuna. **Prýstið hægt á stimpilinn** til að þrýsta stórum loftbólum úr sprautunni.
- Ef rúmmál lyfsins í sprautunni er nú jafn mikið eða minna en rúmmál skammtsins sem á að gefa á að draga stimpilstöngina hægt út þar til rúmmál lyfsins í sprautunni er **meira en rúmmál þess skammts sem á að gefa**.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.
- Endurtakið þessi skref þar til allar stórar loftbólur hafa verið fjarlægðar.

Athugið: Gangið úr skugga um að nóg lyf sé í sprautunni til að gefa skammtinn áður en haldið er áfram í næsta skref.

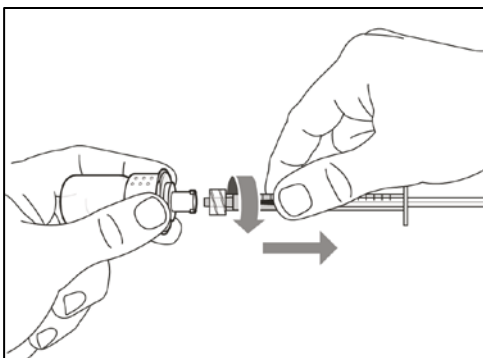
2. INNDÆLING

Skref 6. Hreinsið stungustaðinn



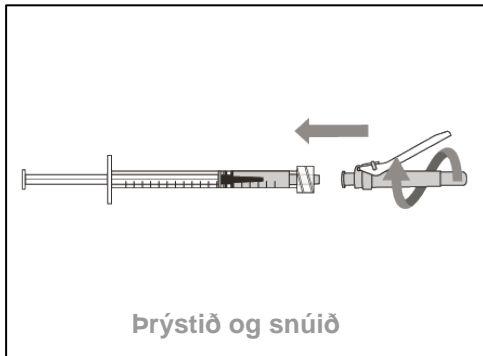
- Veljið stungustað og **hreinsið** hann með sprittklút.

Skref 7. Losið sprautuna úr millistykkinu



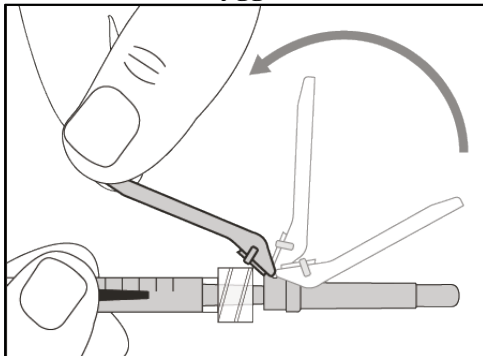
- Losið sprautuna úr millistykkinu með því að snúa henni rangsælis og toga varlega í hana.
- Hendið notuðu hettuglasi og millistykki í nálabox.

Skref 8. Festið nálina sem nota á til að sprauta lyfinu inn á sprautuna



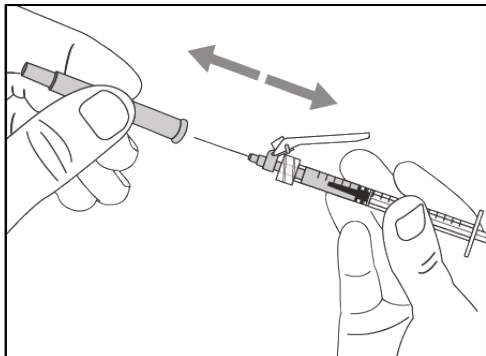
- Þrýstið nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn á sprautuna og snúið henni réttisælis, þar til hún er tryggilega fest.
- **Ekki** stinga nálinni sem nota á til að gefa lyfið í millistykkið eða nota hana til að draga lyfið upp úr hettuglasinu.

Skref 9. Færið öryggishlífina



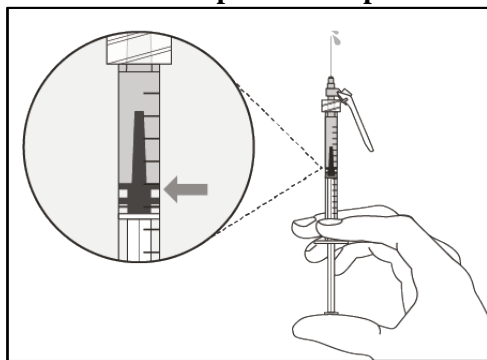
- Færið öryggishlífina frá nálinni og **að** sprautubolnum.

Skref 10. Takið hlífina af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn



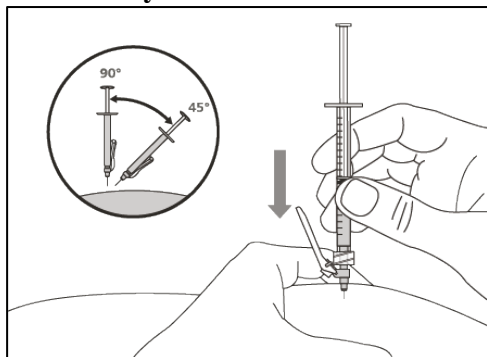
- Togið hlífina **varlega beint** af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn.
- Hendið hlífinni í nálabox.
- **Ekki snerta** nálaroddinn eða láta hann snerta yfirborð.
- Þegar búið er að fjarlægja hlífina af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn á að gera það innan 5 mínútna.

Skref 11. Stillið sprautuna á þann skammt sem á að gefa



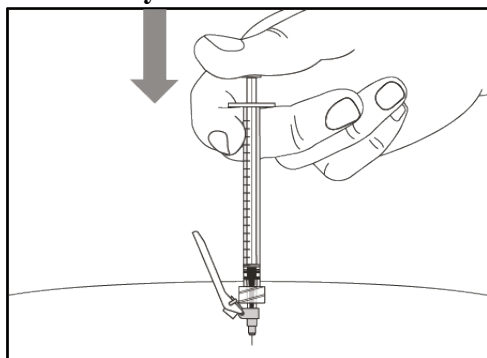
- Haldið sprautunni þannig að nálin vísi upp og þrýstið stimpilstönginni hægt inn þar til hún sýnir það rúmmál sem á að gefa.
- **Athugið að skammtastærð sé rétt stillt**, gangið úr skugga um að efri brún stimpilsins nemi við kvörðunarstrikið fyrir þann skammt sem á að gefa.

Skref 12. Lyfinu dælt undir húð



- Klípið um húðfellingu á stungustaðnum og stingið nálinni snöggt og ákveðið á kaf, undir **45° til 90° horni**. **Ekki** halda um stimpilstöngina eða þrýsta á hana þegar nálinni er stungið inn.
- Haldið sprautunni kyrrri og sleppið húðfellingunni.

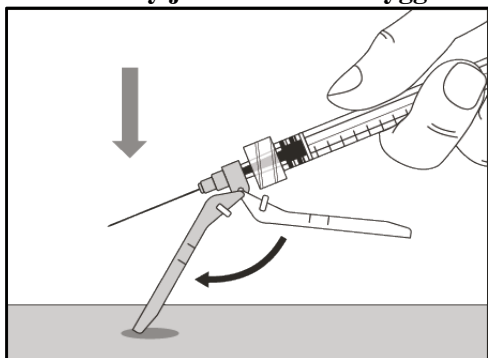
Skref 13. Lyfinu dælt inn



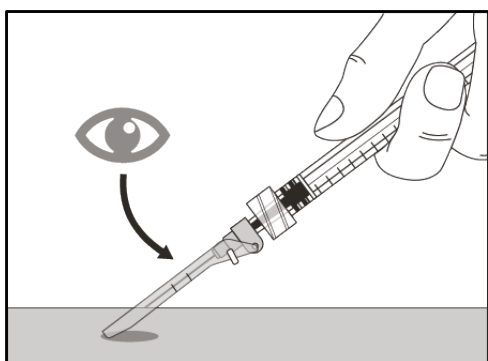
- Dælið öllu lyfinu úr sprautunni hægt inn með því að þrýsta stimpilstönginni varlega alla leið inn.
- Dragið nálina úr húðinni undir sama horni og henni var stungið inn.

3. FÖRGUN

Skref 14. Hyljið nálina með öryggishlífinni

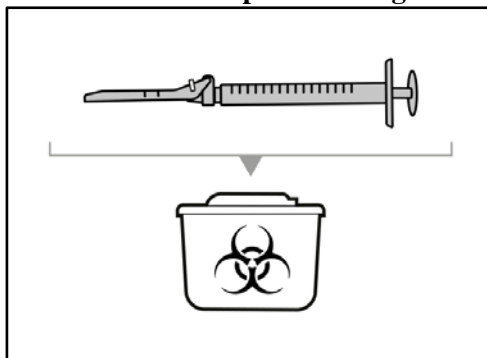


- Þrýstið öryggishlífinni fram um 90°, frá sprautubólnum.
- **Haldið sprautunni með annarri hönd og þrýstið öryggishlífinni niður** á sléttan flöt með ákveðinni hreyfingu, þar til smellur heyrst.



- Ef enginn smellur heyrst þarf að athuga hvort öryggishlífin hylur nálina til fulls.
- Haldið fingrum alltaf aftan við öryggishlífina og fjarri nálinni.
- **Ekki** taka nálina af sprautunni.

Skref 15. Hendið sprautunni og nálinni

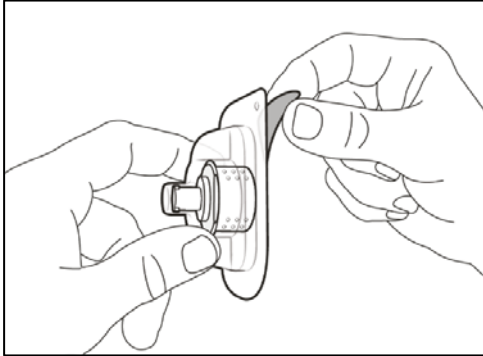


- Setjið notaðar nálar og sprautur í nálabox strax eftir notkun. Frekari upplýsingar eru í kaflanum „Förgun lyfjaleifa og annars búnaðar“.
- **Ekki** reyna að fjarlægja notuðu nálina af sprautunni.
- **Ekki setja** nálarhlífina aftur á nálina.
- **Mikilvægt:** Geymið nálarheld ílát alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Farga á notuðum hettum, hettuglösum, millistykjum, sprautunálum og sprautum í nálarheld ílát.

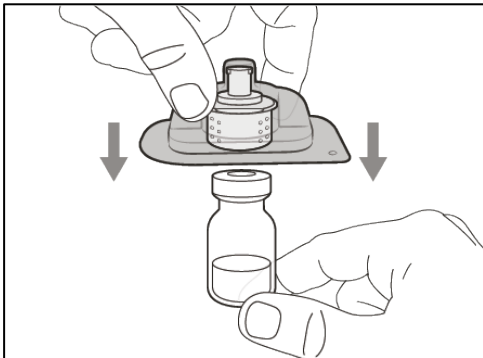
Innihald hettuglasa sameinað

Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að ná þeim skammti sem á að gefa á að fylgja þessum leiðbeiningum eftir að hafa dregið upp lyfið úr fyrsta hettuglasinu eins og lýst er í skrefi 4. Notaðu þarf nýtt millistykki til að draga lyf upp úr hverju hettuglasi.

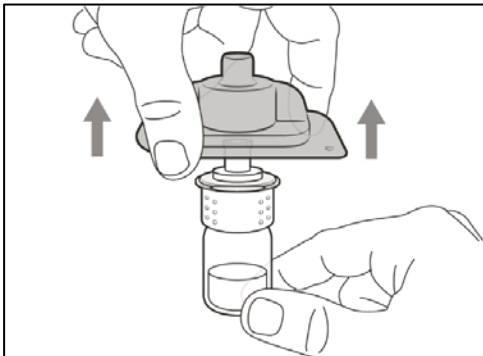
Skref A. Setjið nýtt millistykki í nýtt hettuglas



- Flettið filmunni af til að opna þynnupakkninguna.
- ⚠ **Ekki** taka millistykkið úr glæru plast þynnupakkningunni.

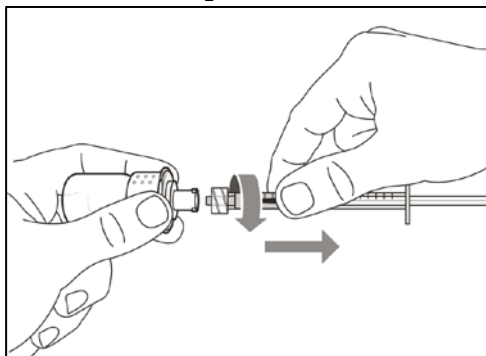


- Þrýstið plast þynnupakkningunni með millistykkinu á nýja hettuglasið þar til **smellur** heyrst.



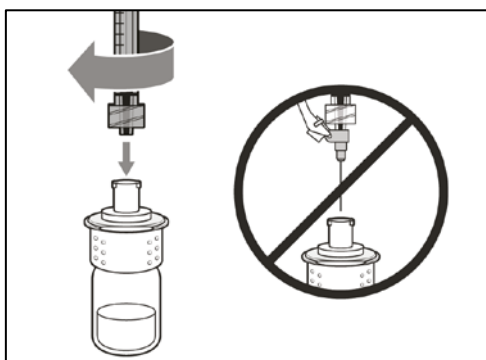
- Fjarlægið plast þynnupakkninguna og hendið henni.
- **Ekki** snerta stút millistykkisins.

Skref B. Losið sprautuna úr notaða millistykkinu



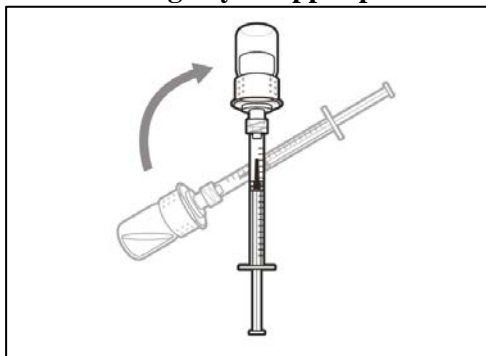
- Losið sprautuna úr notaða millistykkinu með því að snúa henni rangsælis og toga varlega í hana.
- Hendið notuðu hettuglasi og millistykki í nálabox.

Skref C. Festið sprautuna við næsta millistykki

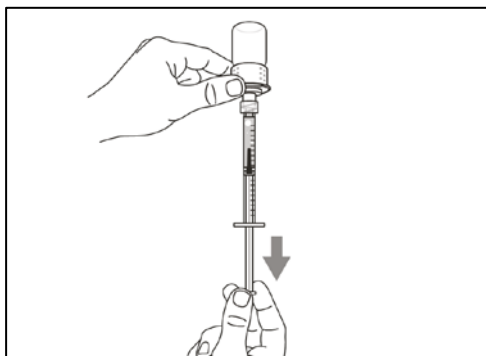


- **Prýstið sömu sprautunni í næsta millistykki og snúið henni réttisælis þar til hún er tryggilega fest.**

Skref D. Dragið lyfið upp í sprautuna



- Haldið sprautunni með áfestu millistykkinu og hettuglasinu þannig að hettuglasið sé á hvolfi.



- Beinið sprautunni upp og dragið stimpilstöngina hægt út þannig **meira lyf sé dregið upp í sprautuna en rúmmál skammtsins sem á að gefa.**
- **Haldið þétt um stimpilstöngina** til að tryggja að hún dragist ekki aftur inn.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.

Athugið: Gangið úr skugga um að nóg lyf sé í sprautunni til að gefa skammtinn áður en haldið er áfram í næsta skref.

Endurtaka á skref A til D fyrir hvert hettuglas sem bæta þarf við þar til heildarrúmmál lyfsins í sprautunni er orðið meira en rúmmál skammtsins sem á að gefa. Þegar því er náð á að láta millistykkið vera á hettuglasinu og taka upp þráðinn í skrefi 5 „Fjarlægðu loftbólur“. Haldið síðan áfram með þau skref sem eftir eru.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Hemlibra 150 mg/ml stungulyf, lausn emicizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Til viðbótar við þennan fylgiseðil mun læknirinn afhenda þér sjúklingakort með mikilvægum upplýsingum sem þú þarft að vita af. Berðu sjúklingakortið alltaf á þér.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Hemlibra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hemlibra
3. Hvernig nota á Hemlibra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hemlibra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Hemlibra og við hverju það er notað

Hvað er Hemlibra?

Hemlibra inniheldur virka efnið emicizumab. Það tilheyrir flokki svokallaðra einstofna mótefna. Einstofna mótefni eru prótein sem þekkja og bindast við tiltekin markefni í líkamanum.

Við hverju er Hemlibra notað?

Hemlibra er lyf sem notað er til meðferðar hjá sjúklingum á öllum aldri með dreyrasýki A (meðfæddur skortur á storkuþætti VIII):

- sem hafa myndað mótefni (hemla) gegn storkuþætti VIII
- sem hafa ekki myndað mótefni (hemla) gegn storkuþætti VIII en eru með:
 - alvarlegan sjúkdóm (gildi storkuþáttar VIII í blóði minna en 1%)
 - miðlungi alvarlegan sjúkdóm (gildi storkuþáttar VIII í blóði á bilinu 1% til 5%) með alvarlega blæðingasvipgerð (severe bleeding phenotype).

Dreyrasýki A er meðfæddur sjúkdómur sem stafar af skorti á storkuþætti VIII, sem er mikilvægt efni í myndun blóðstorku og stöðvun blæðinga.

Lyfið kemur í veg fyrir eða dregur úr fjölda blæðinga hjá einstaklingum með þennan sjúkdóm.

Sumir sjúklingar með dreyrasýki A geta myndað mótefni (hemla) gegn storkuþætti VIII, sem koma í veg fyrir virkni storkuþáttar VIII sem gefinn er sem uppbótarmeðferð.

Hvernig verkar Hemlibra?

Hemlibra bætir upp virkni virkjaðs storkupáttar VIII sem vantar, en hann er nauðsynlegur fyrir eðlilega blóðstorknun. Mótefni gegn storkupætti VIII hafa ekki áhrif á Hemlibra því bygging þess er frábrugðin storkupætti VIII.

2. Áður en byrjað er að nota Hemlibra

Ekki má nota Hemlibra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir emicizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar Hemlibra.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en þú byrjar að nota Hemlibra er mjög mikilvægt að þú ræðir við lækinn um notkun hjáleidarlyfja (lyf sem stuðla að blóðstorknun á annan hátt en storkupáttur VIII). **Það er vegna þess að breyta gæti þurft meðferð með hjáleidarlyfjum á meðan þú notar Hemlibra.** Meðal dæma um hjáleidarlyf eru aPCC (virkjað prótrombínfléttuþykki (activated prothrombin complex concentrate)) og storkupáttur VIIa sem framleiddur er með erfðatækni (rFVIIa).

Alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir geta komið fram þegar aPCC er notað hjá sjúklingum sem einnig fá Hemlibra.

Hugsanlega alvarlegar aukaverkanir af notkun aPCC samhliða Hemlibra

- **Eyðing rauðra blóðkorna (blóðstorkusmáæðakvilli)**
 - Þetta er alvarlegur og hugsanlega lífshættulegur kvilli.
 - Hjá einstaklingum með þennan kvilla getur innra byrði æða skemmst og blóðtappar myndast í smáum æðum. Í sumum tilvikum getur það valdið skemmdum á nýrum og öðrum líffærum.
 - Gæta skal varúðar ef hættan á þessum kvilla er mikil (ef þú hefur fengið þennan kvilla áður eða ef fjölskyldumeðlimur hefur fengið hann), eða ef þú tekur lyf sem geta aukið hættuna á að fá þennan kvilla, s.s. ciclosporín, kínín eða takrólimus.
 - Mikilvægt er að þekkja einkenni blóðstorkusmáæðakvilla ef þú skyldir fá þennan kvilla (sjá upptalningu einkenna í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hætta á notkun Hemlibra og aPCC og ræða tafarlaust við lækinn ef þú eða umönnunaraðili þinn tekur eftir einhverjum einkennum blóðstorkusmáæðakvilla.

- **Blóðtappar (segarek)**

- Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur blóðtappi myndast í æð og stíflað hana, sem getur orðið lífshættulegt.
- Mikilvægt er að þekkja einkenni slíkra blóðtappa ef þú skyldir fá þá (sjá upptalningu einkenna í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hætta á notkun Hemlibra og aPCC og ræða tafarlaust við lækinn ef þú eða umönnunaraðili þinn tekur eftir einhverjum einkennum blóðtappa í æðum.

Aðrar mikilvægar upplýsingar um Hemlibra

- **Mótefnamyndun (ónæmissvörun)**

- Þú gætir tekið eftir því að sá skammtur sem þér var ávísað af lyfinu dugi ekki til að hafa stjórn á blæðingum. Það gæti verið vegna þess að þú myndir mótefni gegn lyfinu.

Ræddu tafarlaust við lækinn ef þú eða sá/sú sem annast þig tekur eftir því að blæðingatilvikum fjölgi. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferðinni ef lyfið verkar ekki lengur á þig.

Börn yngri en 1 árs

Hjá börnum yngri en eins árs eru blóðrásarkerfi enn að þroskast. Ef barn þitt er yngra en eins árs mun læknirinn einungis ávísa Hemlibra eftir að hann hefur metið vandlega væntan ávinning og áhættu af notkun lyfsins.

Notkun annarra lyfja samhliða Hemlibra

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Notkun hjáleidarlyfja meðan á notkun Hemlibra stendur
 - **Áður en þú byrjar að nota Hemlibra skaltu ræða við lækinn og fylgja vandlega fyrirmælum hans um hvenær nota á hjáleidarlyf og hvaða skammta og skömmtunaráætlun á að nota.** Hemlibra eykur storknunargetu blóðsins. Því gæti verið að þú þyrftir minni skammta af hjáleidarlyfi en þú notaðir áður en þú hófst notkun Hemlibra.
 - **Aðeins** á að nota aPCC ef engin önnur meðferðarúrræði eru tiltæk. Ef nauðsynlegt er að nota aPCC skalt þú ræða við lækinn ef þú telur að þú þurfir stærri heildarskammt af aPCC en 50 einingar/kg. Frekari upplýsingar um notkun aPCC samhliða Hemlibra eru í kafla 2: „Hugsanlega alvarlegar aukaverkanir af notkun aPCC samhliða Hemlibra“.
 - Þótt reynsla af samhliðanotkun storkusundrunarhemla og aPCC eða rFVIIa hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með Hemlibra sé takmörkuð, ættir þú að vita að segamyndun getur hugsanlega orðið við notkun storkusundrunarhemla í æð samhliða aPCC eða rFVIIa.

Rannsóknarstofufupróf

Segðu læknum að þú notir Hemlibra áður en gerð eru rannsóknarstofufupróf til að mæla storknunargetu blóðsins. Þetta er nauðsynlegt vegna þess að Hemlibra í blóðinu getur truflað sum rannsóknarstofufupróf og valdið röngum niðurstöðum.

Meðganga og brjóstgjöf

- Þú verður að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Hemlibra stendur og í 6 mánuði eftir að þú færð síðasta skammt af Hemlibra.
- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun meta ávinning þinn af notkun Hemlibra og áhættu fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að þetta lyf hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Hemlibra

Hemlibra er tilbúin lausn í einnota hettuglösum, sem ekki þarf að þynna. Læknir með réttindi til að meðhöndla sjúklinga með dreyrasyki mun hefja meðferð þína með Hemlibra. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skráning

Í hvert skipti sem þú notar Hemlibra skaltu skrá hjá þér heiti og lotunúmer lyfsins.

Hve mikið á að nota af Hemlibra?

Skammturinn af Hemlibra ræðst af líkamsþyngd þinni og læknirinn mun reikna út það magn (í mg) og tilsvaramál af Hemlibra lausn (í ml) sem dæla á inn:

- Hleðsluskammtar: Vikur 1 til 4: Skammturinn er 3 milligrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn einu sinni í viku.
- Viðhaldsskammtar: Vika 5 og áfram: Skammturinn er annaðhvort 1,5 milligrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn einu sinni í viku, 3 milligrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn á tveggja vikna fresti eða 6 milligrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn á fjögurra vikna fresti.

Ákvörðun um hvort nota eigi viðhaldsskammta sem nema 1,5 mg/kg einu sinni í viku, 3 mg/kg á tveggja vikna fresti eða 6 mg/kg á fjögurra vikna fresti á að taka í samráði við lækinn og umönnunaraðila, ef það á við.

Ekki má blanda saman lausnum með mismunandi styrkleikum Hemlibra (30 mg/ml og 150 mg/ml) í sömu inndælingu þegar heildarrúmmálið sem dæla á inn er útbúið.

Ekki má gefa meira rúmmál af Hemlibra lausn en 2 ml í hverri inndælingu.

Hvernig er Hemlibra gefið?

Ef þú eða umönnunaraðili þinn sprautar þig með Hemlibra er nauðsynlegt að lesa vandlega leiðbeiningarnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“ og fylgja þeim.

- Hemlibra er sprautað undir húð.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun sýna þér hvernig á að sprauta Hemlibra.
- Þegar þú hefur fengið þjálfun átt þú að geta sprautað þig með lyfinu heima, upp á eigin spýtur eða með aðstoð umönnunaraðila.
- Til að staðsetja nálina rétt undir húðinni á að klípa um húðfellinguna á stungustað sem búíð er að hreinsa, með lausu höndinni. Það er mikilvægt að klípa um húðina til að tryggja að lyfinu sé sprautað undir hana (í fituvef) en ekki dýpra (í vöðva). Inndæling í vöðva getur verið óþægileg.
- Undirbúa á og framkvæma lyfjagjöfina við hreinar og ósmitaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu fræða þig betur um þetta.

Hvar á að sprauta Hemlibra?

- Læknirinn mun sýna þér í hvaða líkamshluta er hentugt að sprauta Hemlibra.
- Ráðlagðir stungustaðir eru: framan á mitti (neðri hluti kviðar), utanverðir upphandleggir og framanverð læri. Eingöngu á að sprauta á ráðlögðum stöðum.
- Í hvert skipti á að velja annan stungustað en notaður var síðast.
- Ekki á að sprauta þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð eða í fæðingarbletti eða ör.
- Þegar Hemlibra er notað á að sprauta öðrum lyfjum, sem gefin eru undir húð, á öðrum stungustöðum.

Að nota sprautur og nál

- Nota þarf sprautu, eina nál með 5 míkrómetra síu eða millistykki með 5 míkrómetra síu til að draga Hemlibra lausnina upp í sprautuna úr hettuglasinu og aðra nál til að sprauta henni undir húðina.
- Sprautur, sprautunálar með síu eða millistykki með síu til að draga lyfið upp og sprautunálar til að sprauta lyfinu inn fylgja ekki með í pakkningunni. Frekari upplýsingar eru í kafla 6 „Hvað þarf til að gefa Hemlibra sem ekki er í pakkningunni“.
- Gakktu úr skugga um að ný sprautunál sé notuð til að sprauta lyfinu inn í hvert skipti og að henni sé fargað eftir að hafa verið notuð einu sinni.
- Nota á 1 ml sprautu til að sprauta inn allt að 1 ml af Hemlibra lausn.
- Nota á 2 til 3 ml sprautu til að sprauta inn skammti sem er stærri en 1 ml og allt að 2 ml af Hemlibra lausn.

Notkun handa börnum og unglíngum

Nota má Hemlibra handa unglíngum og börnum á öllum aldri.

- Barn getur sprautað sig með lyfinu ef lækni barnsins og foreldri þess eða forráðamaður eru samþykkt því. Ekki er ráðlagt að börn yngri en 7 ára sprauti sig sjálf.

Ef notaður er stærri skammtur af Hemlibra en mælt er fyrir um

Ef þú notar stærri skammt af Hemlibra en ætlunin var á að láta lækinn vita tafarlaust. Það er vegna þess að hætta getur verið á að aukaverkanir komi fram, svo sem blóðtappar. Notið Hemlibra alltaf eins og lækni hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Ef gleymist að nota Hemlibra

- Ef gleymist að nota skammt, á að sprauta inn skammtinum sem gleymdist eins fljótt og kostur er, áður en kemur að næsta áætlaða skammti. Síðan á að halda áfram að nota lyfið samkvæmt áætlun. Ekki á að gefa tvo skammta sama dag til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.
- Ef þú ert í vafa skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef hætt er að nota Hemlibra

Ekki hætta að nota Hemlibra nema ræða fyrst við lækinn. Ef þú hættir að nota Hemlibra er hugsanlegt að þú sért ekki lengur með vörn gegn bláðingum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir af notkun aPCC meðan á notkun Hemlibra stendur

Hætta á að nota Hemlibra og aPCC og ræða tafarlaust við lækni ef þú eða sá/sú sem annast þig tekur eftir einhverjum eftirtalinna aukaverkana.

- **Eyðing rauðra blóðkorna (blóðstorkusmáæðakvilli):**
 - rugl, máttleysi, þroti í handleggjum og fótleggjum, gullitun húðar og augna, vægur verkur í kvið eða baki, ógleði, uppköst eða skert þvaglát – þetta geta verið einkenni blóðstorkusmáæðakvilla.

- **Blóðtappar (segarek):**

- þroti, hiti, verkur eða roði – þetta geta verið einkenni blóðtappa í bláæð nálægt yfirborði húðarinnar.
- höfuðverkur, dofi í andliti, augnverkur eða sjónvandamál – þetta geta verið einkenni blóðtappa í bláæð bakvið auga.
- svartlitun húðar – getur verið einkenni alvarlegra skemmda á húðvef.

Aðrar aukaverkanir við notkun Hemlibra

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10

- viðbrögð á stungustað (roði, kláði, verkur)
- höfuðverkur
- liðverkir

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10

- hiti
- vöðvaverkir
- niðurgangur
- útbrot með kláða eða ofsakláði
- útbrot á húð

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100

- eyðing rauðra blóðkorna (blóðstorkusmáæðakvilli)
- blóðtappi í bláæð bakvið auga (segamyndun í groppustokki)
- alvarlegar húðskemmdir (drep í húð)
- blóðtappi í æð nálægt yfirborði húðarinnar (segabláæðabólga í yfirborði húðar)
- þroti í andliti, tungu og/eða hálsi og/eða kyngingarerfiðleikar, eða ofsakláði, ásamt öndunarerfiðleikum sem bendir til ofnæmisbjúgs
- skortur á verkun eða minnkuð svörun við meðferð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Hemlibra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má óopnuð hettuglös við stofuhita (lægrri en 30°C) í allt að 7 daga eftir að þau hafa verið tekin úr kæli. Setja má óopnuð hettuglös aftur í kæli eftir að þau hafa verið geymd við stofuhita. Lyfið á ekki að vera við stofuhita lengur en 7 daga samtals.

Farga á hettuglösum sem hafa verið við stofuhita lengur en í 7 daga eða verið við hærra hitastig en 30°C.

Nota á Hemlibra tafarlaust eftir að það hefur verið dregið upp í sprautuna úr hettuglasinu. Ekki má geyma sprautuna með lausninni í kæli.

Áður en lyfið er notað á að athuga lausnina með tilliti til agna eða mislitunar. Lausnin á að vera litlaus eða lítillaga gulleit. Ekki á að nota lyfið ef það er skýjað, mislitað eða inniheldur sýnilegar agnir.

Farga á ónotaðri lausn á viðeigandi hátt. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hemlibra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er emicizumab. Hvert hettuglas af Hemlibra inniheldur 60 mg (0,4 ml í styrkleikanum 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml í styrkleikanum 150 mg/ml), 150 mg (1 ml í styrkleikanum 150 mg/ml) eða 300 mg (2 ml í styrkleikanum 150 mg/ml) af emicizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-arginín, L-histidín, L-aspartic sýra, póloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Hemlibra og pakkningastærðir

Hemlibra er stungulyf, lausn. Lausnin er litlaus eða lítillaga gulleit.

Hver pakkning af Hemlibra inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hvað þarf til að gefa Hemlibra sem ekki er í pakkningunni

Til að draga Hemlibra lausnina upp úr hettuglasinu og dæla henni undir húð þarf sprautu, nál með síu eða millistykki með síu til að draga lyfið upp og nál til að dæla lyfinu undir húðina (sjá kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“).

Sprautur

- **1 ml sprauta:** Gegnsæ sprauta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati með Luer-lock stút, kvörðuð með 0,01 ml millibilum, eða
- **2 til 3 ml sprauta:** Gegnsæ sprauta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati með Luer-lock stút, kvörðuð með 0,1 ml millibilum.

Athugið: Nota á sprautur með stimpli sem veldur því að ónýtt rúmmál verður lítið (low dead space) þegar notað er millistykki með síu.

Búnaður til að draga lyfið upp og nálar

- **Nál með síu til að draga lyfið upp:** Nál úr ryðfríu stáli með Luer-lock tengi, vídd 18 G, lengd 35 mm (1½"), sem inniheldur 5 míkrometra síu og er helst með háflsljóum oddi eða
- **Millistykki með síu:** Millistykki úr pólýprópýleni með Luer-lock tengi, sem inniheldur 5 míkrometra síu og passar á stút á hettuglasi sem er 15 mm að ytra þvermáli og
- **Nál til að dæla lyfinu inn:** Nál úr ryðfríu stáli með Luer-lock tengi, vídd 26 G (ásættanleg vídd: 25-27 G), lengd helst 9 mm (3/8") eða að hámarki 13 mm (½"), helst með öryggisbúnaði.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

7. Notkunarleiðbeiningar

Nál með síu til að draga lyfið upp
Valkostur
(til að draga lyfið upp í sprautuna úr hettuglasinu)



Notkunarleiðbeiningar
Hemlibra
Stungulyf
Stakskammta hettuglös

Þú verður að lesa og skilja notkunarleiðbeiningarnar og geta fylgt þeim áður en þú sprautar þig með Hemlibra. Heilbrigðisstarfsmaður á að hafa sýnt þér hvernig á að undirbúa og mæla skammt af Hemlibra og sprauta þig með lyfinu áður en þú gerir það í fyrsta skipti. Ef spurningar vakna skaltu spyrja heilbrigðisstarfsmann.

Mikilvægar upplýsingar:

Ekki fara eftir þessum leiðbeiningum þegar notað er millistykki til að draga Hemlibra upp í sprautuna úr hettuglasinu.
Þessar leiðbeiningar eiga eingöngu við ef notuð er nál til að draga lyfið upp.

- **Ekki** sprauta þig eða nokkurn annan nema heilbrigðisstarfsmaður hafi sýnt þér hvernig á að gera það.
- Gakktu úr skugga um að á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu standi Hemlibra.
- Lestu merkimiðann á hettuglasinu áður en þú opnar það, til að ganga úr skugga um að þú hafir fengið réttan styrkleika til að gefa þann skammt sem þér var ávísað. Hugsanlega þarftu að nota fleiri en eitt hettuglas til að gefa réttan skammt.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu. **Ekki** nota lyfið ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
- **Eingöngu á að nota hvert hettuglas einu sinni.** Þegar búið er að gefa skammt á að henda ónotuðu Hemlibra sem eftir er í hettuglasinu. Ekki á að geyma ónotað lyf til síðari notkunar.
- **Eingöngu á að nota sprautur, sprautunálar til að draga lyfið upp og sprautunálar til að sprauta lyfinu inn sem lækurinn hefur mælt fyrir um.**
- **Eingöngu á að nota hverja sprautu og sprautunál (til að draga lyfið upp og til að sprauta lyfinu inn) einu sinni. Henda á notuðum hettum, hettuglössum, sprautum og sprautunálum.**
- Ef skammturinn sem ávísað var er stærri en 2 ml þarft þú að sprauta Hemlibra oftar en einu sinni undir húð; hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá leiðbeiningar um lyfjagjöf.
- Aðeins á að sprauta Hemlibra undir húð.

Hvernig geyma á hettuglös með Hemlibra:

- Geymið hettuglös í kæli (2°C til 8°C). **Má ekki** frjósa.
- Geymið hettuglasið í upprunalegum umbúðum til að verja lyfið gegn ljósi.
- Geyma má óopnuð hettuglös við stofuhita (lægri en 30°C) í allt að 7 daga eftir að þau hafa verið tekin úr kæli. Setja má óopnuð hettuglös aftur í kæli eftir að þau hafa verið geymd við stofuhita. Heildartími utan kælís og við stofuhita á ekki að vera lengri en 7 dagar.
- Farga á hettuglösum sem hafa verið við stofuhita lengur en í 7 daga eða verið við hærra hitastig en 30°C.
- Geymið hettuglös þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Takið hettuglasið úr kæli 15 mínútum fyrir notkun og leyfið því að ná stofuhita (lægri en 30°C) áður en lyfjagjöf er undirbúin.
- **Ekki má** hrista hettuglasið.

Hvernig geyma á sprautunálar og sprautur:

- Geymið nálar til að draga lyfið upp, nálar til að gefa lyfið og sprautur á þurrum stað.
- Geymið nálar til að draga lyfið upp, nálar til að gefa lyfið og sprautur þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Skoðun lyfsins og annað sem til þarf:

- Finnið til allt sem þarf til að undirbúa lyfjagjöfina og gefa lyfið, og talið er upp hér fyrir neðan.
- **Athugið** fyrningardagsetningu á öskjunni, merkimiðanum á hettuglasinu og öðrum birgðum sem taldar eru upp hér fyrir neðan. **Ekki nota** neitt ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu þess.

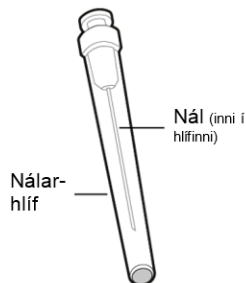
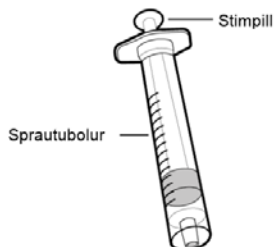
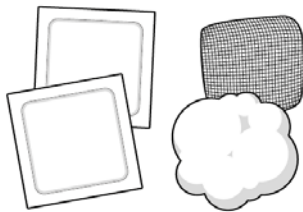
Ekki nota hettuglasið ef:

- lyfið er skýjað, ógegnsett eða litað.
- lyfið inniheldur agnir.
- hettuna yfir tappanum vantar.
- Athugið að ekkert af því sem þarf að nota sé skemmt. **Ekki nota** neitt sem virðist skemmt eða hefur dottið.
- Setjið allt sem þarf til á hreinan, vel lýstan og sléttan flöt.

Í öskjunni eru:



Í öskjunni eru ekki:



- **Hettuglas með lyfinu**

- **Notkunarleiðbeiningar fyrir Hemlibra**

- **Sprittklútar**

Athugið: Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að gefa þann skammt sem var ávísað, þarf að nota nýjan sprittklút fyrir hvert hettuglas.

- **Grisja**
- **Bómullarhnoðri**

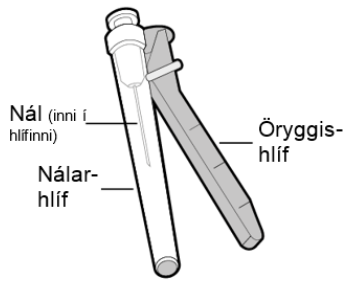
- **Sprauta**

- Til að sprauta inn rúmmáli allt að 1 ml á að nota **1 ml sprautu**.
- Til að sprauta inn rúmmáli sem er 1 til 2 ml á að nota **2 ml eða 3 ml sprautu**.
- **Athugið: Ekki** á að nota 2 ml eða 3 ml sprautu til að sprauta inn rúmmáli allt að 1 ml.

- **18G sprautunál með 5 míkrometra síu til að draga lyfið upp**

Athugið: Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að gefa þann skammt sem var ávísað, þarf að nota nýja sprautunál til að draga lyfið upp úr hverju hettuglasi.

Ekki nota þessa sprautunál til að sprauta lyfinu inn, hún er ætluð til að draga lyfið upp.



- Sprautunál með öryggishlíf (notuð til að dæla lyfinu inn).
- **Ekki** nota þessa sprautunál til að draga lyfið upp úr hettuglasinu.



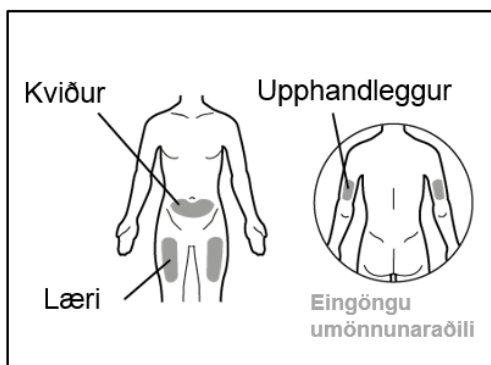
- Ílát til að farga sprautunálum í

Undirbúið lyfið:



- Leyfið hettuglösunum að ná stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur fyrir notkun, á hreinum og sléttum fleti, fjarri beinu sólarljósi.
- **Ekki** reyna að hita hettuglösinn á annan hátt.
- **Þvoið hendur** vel með sápu og vatni.

Veljið og undirbúið stungustað:



- Hreinsið valinn stungustað með sprittklút.
- Látið húðina þorna í u.þ.b. 10 sekúndur.
- **Ekki** snerta stungustaðinn, beina lofti að honum eða blása á hann áður en sprautað er.

Þú getur sprautað í:

- Læri (framan til fyrir miðju).
- Kvið, nema innan við 5 cm frá nafla.
- Utanverðan upphandlegg (eingöngu ef umönnunaraðili sprautar).

- Velja á nýjan stungustað í hvert skipti, a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustöðum.
- **Ekki** sprauta á stöðum sem geta orðið fyrir ertingu af belti eða mittisól.
- **Ekki** sprauta í fæðingarbletti, ör, mar eða svæði þar sem húðin er aum, rauð, hörð eða rofin.

Sprautan undirbúin:

- Þegar lyfið er komið í sprautuna á að sprauta tafarlaust.
- Þegar nálarhlífin hefur verið fjarlægð af nálinni sem notuð er til að sprauta lyfinu á að sprauta lyfinu úr sprautunni undir húð innan 5 mínútna.
- **Ekki** snerta óvarðar nálar eða láta þær snerta yfirborð eftir að nálarhlífin hefur verið fjarlægð.
- **Ekki** nota sprautur ef nálin snertir yfirborð.

Mikilvægar upplýsingar um hvað gera skal eftir að lyfinu er sprautað inn:

- **Ef blóðdropi sést á stungustaðnum er hægt að þrýsta dauðhreinsuðum bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í a.m.k. 10 sekúndur, þar til blæðingin er hætt.**
- Ef mar kemur fram (blæðing undir húð á litlu svæði) er einnig hægt að þrýsta kælipoka varlega á stungustaðinn. Hafið samband við heilbrigðisstarfsmann ef blæðingin hættir ekki.
- **Ekki** nudda stungustaðinn eftir að lyfinu er sprautað inn.

Förgun lyfjaleifa og annars búnaðar:

Mikilvægt: Geymið nálarheld ílát alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.

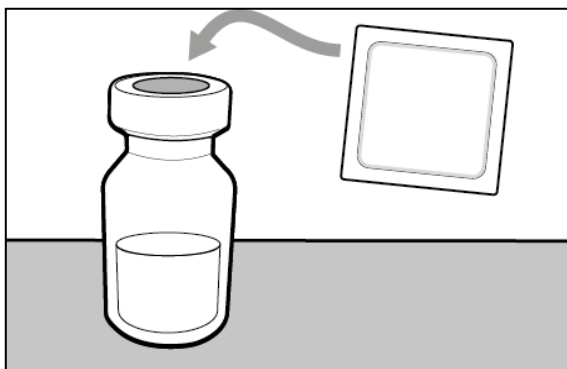
- **Henda á notuðum hettum, hettuglösum, nálum og sprautum í nálabox.**
- Setjið notaðar nálar og sprautur í nálabox strax eftir notkun. **Ekki** henda hettum, hettuglösum, nálum eða sprautum með heimilissorpi.
- Ef nálabox er ekki tiltækt er hægt að nota annað ílát sem er:
 - gert úr sterku plasti.
 - hægt að loka með þétu, nálarheldu loki, sem beittir hlutir geta ekki stungist út um.
 - upprétt og stöðugt við notkun.
 - lekahelt.
 - merkt á viðeigandi hátt til að vara við hættulegum efnum sem í því eru.
- Þegar nálarhelda ílátið er nánast fullt á að farga því á öruggan hátt samkvæmt gildandi reglum.
- Ekki má henda nálarheldum ílátum með heimilissorpi nema gildandi reglur leyfi slíkt. Ekki má endurnýta nálarheld ílát.

1. UNDIRBÚNINGUR

Skref 1. Takið hettuna af hettuglasinu og hreinsið tappann

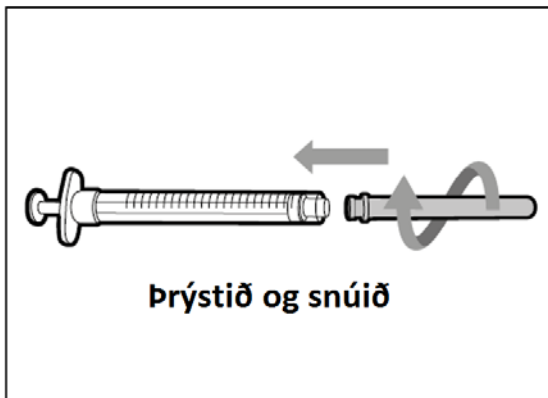


- Takið hettuna af hettuglasinu/glösunum.
- Hendið hettunni af hettuglasinu í nálabox.

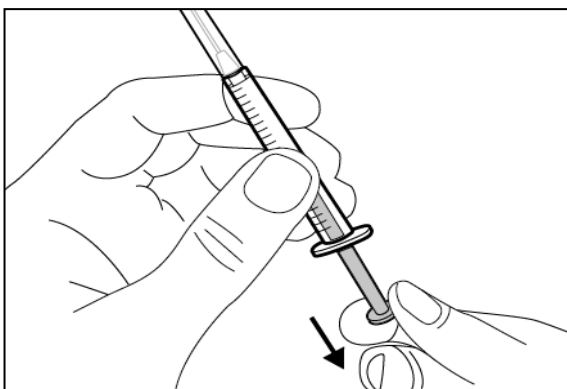


- Hreinsið tappann á hettuglasinu með sprittklút.

Skref 2. Setjið nál með síu til að draga lyfið upp á sprautuna

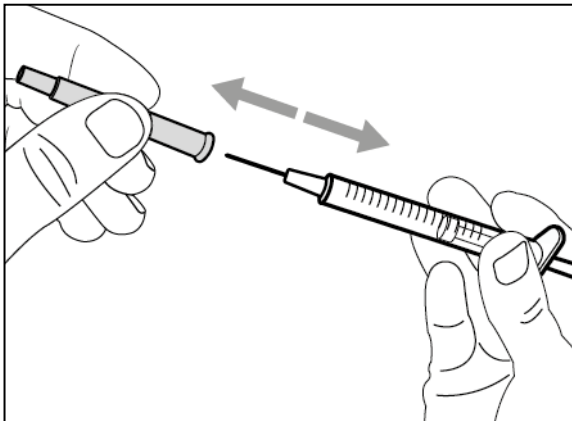


- Þrýstið nálinni með síu á sprautuna og snúið henni réttisælis þar til hún er tryggilega fest.



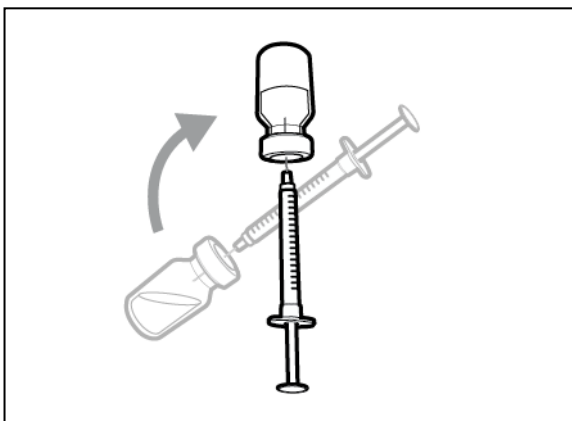
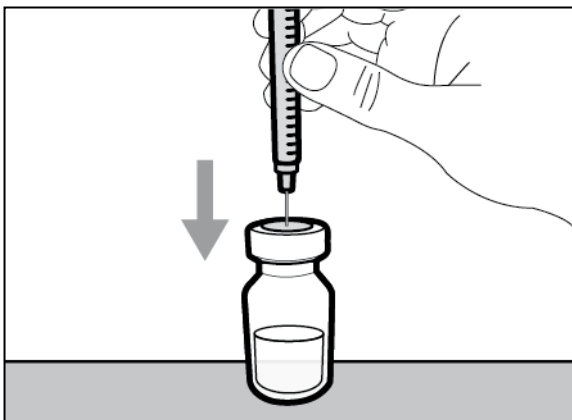
- Dragið sprautustimpilinn hægt út og dragið þannig sama rúmmál af lofti inn í sprautuna og rúmmál skammtsins sem á að gefa.

Skref 3. Takið nálarhlífina af nálinni

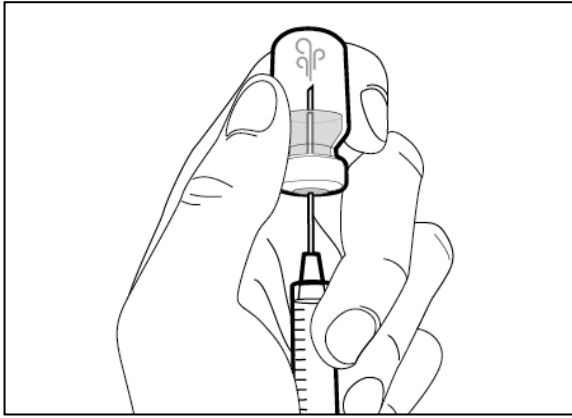


- Haldið um bol sprautunnar og látið nálina vísa upp.
- Dragið nálarhlífina varlega af nálinni, í átt frá líkamanum. **Ekki farga nálarhlífinni. Setjið nálarhlífina á hreinan og sléttan flöt.** Nauðsynlegt er að setja hlífina aftur á nálina þegar lyfið hefur verið dregið upp.
- **Ekki snerta** nálaroddinn eða láta hann snerta neitt eftir að nálarhlífin hefur verið tekin af.

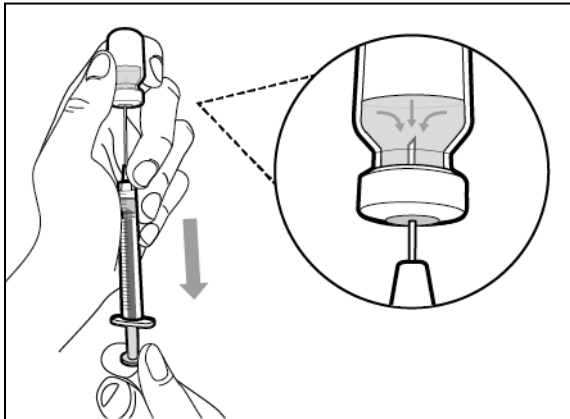
Skref 4. Sprautið lofti í hettuglasið



- Látið hettuglasið standa á sléttum fleti og stingið nálinni sem nota á til að draga upp lyfið beint niður í gegnum miðjan tappann.
- Snúið sprautunni og hettuglasinu við þannig að hettuglasið sé á hvolfi.

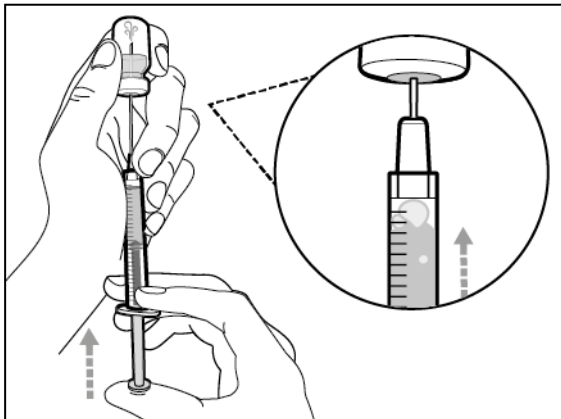


Skref 5. Lyfið dregið upp í sprautuna



Mikilvægt: Ef skammturinn sem á að gefa er stærri en það rúmmál af Hemlibra sem er í hettuglasinu á að **draga allt lyfið upp í sprautuna** og fylgja síðan leiðbeiningunum í kaflanum „Hettuglós sameinuð“.

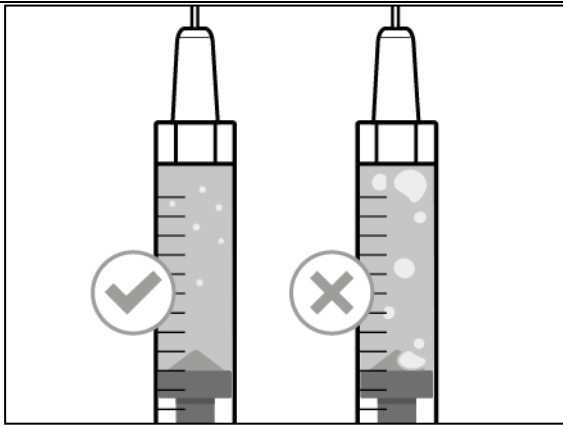
Skref 6. Fjarlægð loftbólur



- Þrýstið á stimpilstöngina meðan hettuglasið er á hvolfi til að sprauta loftinu úr sprautunni í hettuglasið, **yfir yfirborði lyfsins.**
- Haldið þrýstingi á stimpilstönginni.
- **Ekki** sprauta lofti í lyfið, þar sem það getur myndað loftbólur eða froðu í lyfinu.

- Dragið nálaroddinn niður þannig að hann sé **undir yfirborði lyfsins.**
- Beinið sprautunni upp og dragið stimpilstöngina hægt út þannig **meira lyf sé dregið upp í sprautuna en rúmmál skammtsins sem á að gefa.**
- **Haldið þétt um stimpilstöngina** til að tryggja að hún dragist ekki aftur inn.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.

- Haldið nálinni í hettuglasinu og **athugið hvort stórar loftbólur eru í sprautunni.** Stórar loftbólur geta valdið því að þú fái of lítinn skammt.



- **Fjarlægð stórar loftbólur** með því að banka varlega á sprautubolinn með fingrum þar til loftbólurnar færast efst í sprautuna. Færið nálaroddinn **yfir yfirborð lyfsins** og þrýstið loftbólunum hægt úr sprautunni.
- Ef rúmmál lyfsins í sprautunni er nú jafn mikið eða minna en rúmmál skammtsins sem á að gefa á að færa nálaroddinn **undir yfirborð lyfsins** og **draga** stimpilstöngina hægt út þar til rúmmál lyfsins í sprautunni er **meira en rúmmál þess skammts sem á að gefa**.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.
- Endurtakið þessi skref þar til allar stórar loftbólur hafa verið fjarlægðar.

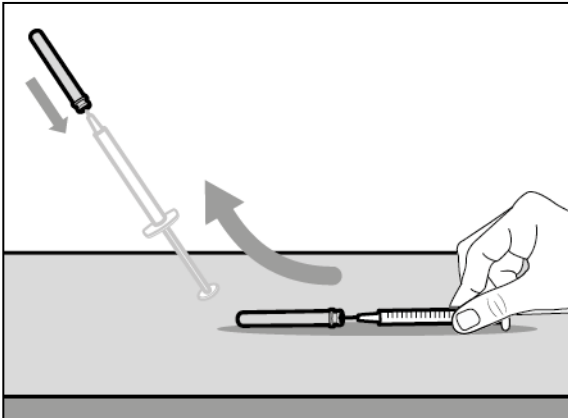
Athugið: Gangið úr skugga um að nóg lyf sé í sprautunni til að gefa skammtinn áður en haldið er áfram í næsta skref. Ef erfitt er að ná öllu lyfinu úr hettuglasinu er hægt að snúa glasinu aftur á réttan kjöl til að ná því sem eftir er.



Ekki nota nálina sem lyfið er dregið upp með til að gefa lyfið, þar sem það getur valdið sársauka og blæðingu.

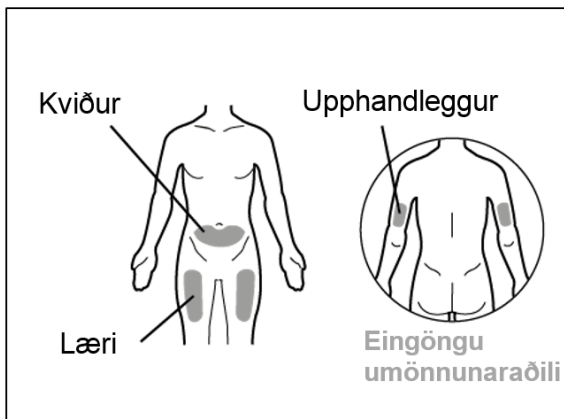
2. INNDÆLING

Skref 7. Hlífín sett aftur á nálina



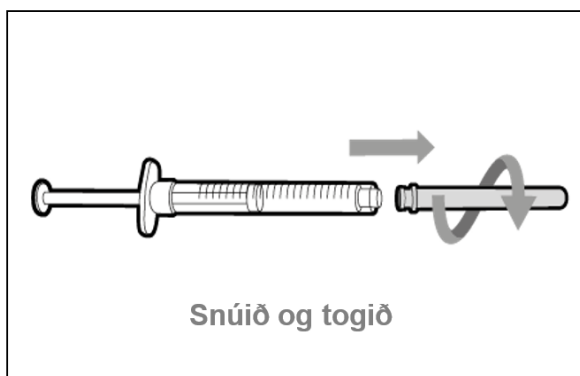
- Losið sprautuna og nálina úr hettuglasinu.
- **Haldið á sprautunni í annarri hönd og rennið nálinni í nálarhlífina og lyftið upp** svo hún hylji nálina.
- Þegar nálarhlífín er komin á nálina á að þrýsta henni í átt að sprautunni til að festa hana til fulls með **annarri hönd** til að koma í veg fyrir að einhver skaði sig á henni fyrir slysi.

Skref 8. Hreinsið stungustaðinn



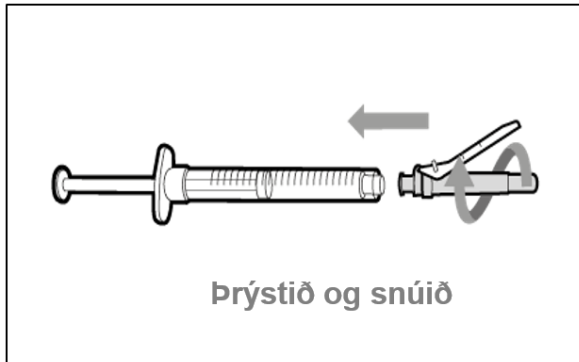
- Veljið stungustað og **hreinsið** hann með sprittklút.

Skref 9. Fjarlægjið nálina sem var notuð til að draga lyfið upp af sprautunni



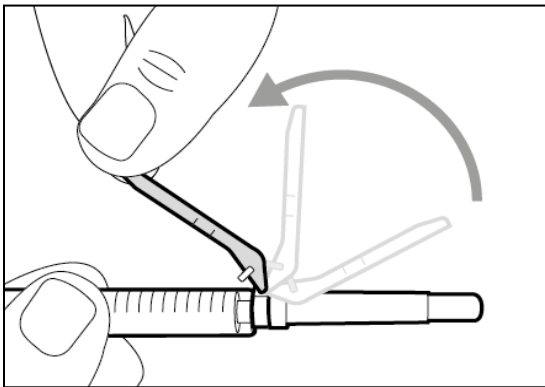
- Takið nálina sem var notuð til að draga lyfið upp af sprautunni með því að snúa henni rangsælis og toga varlega.
- Hendið notuðu nálinni í nálabox.

Skref 10. Festið nálina sem nota á til að sprauta lyfinu inn á sprautuna



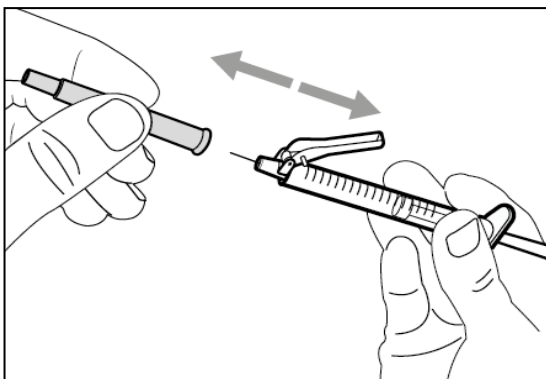
- Þrýstið nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn á sprautuna og snúið henni réttisælis, þar til hún er tryggilega fest.

Skref 11. Færið öryggishlífina



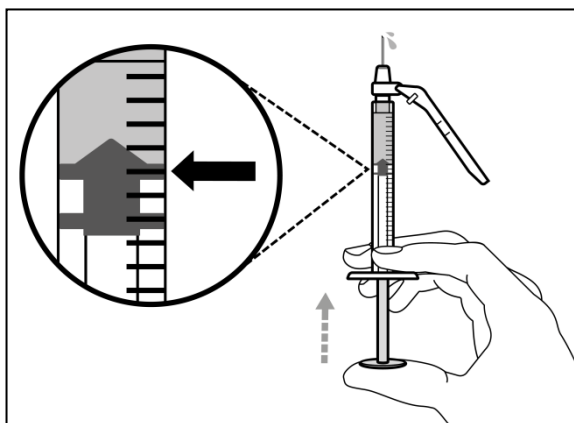
- Færið öryggishlífina frá nálinni og að sprautubólnum.

Skref 12. Takið hlífina af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn



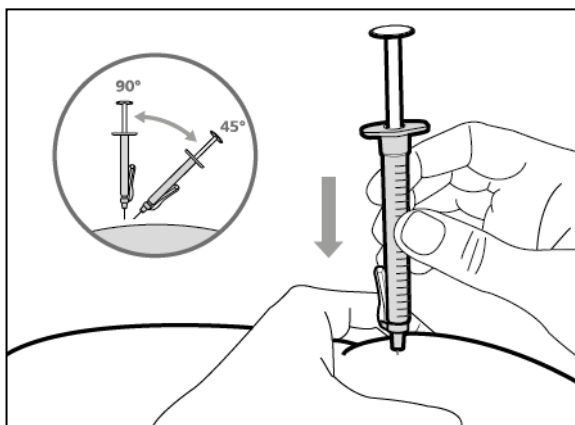
- Togið hlífina **varlega** beint af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn.
- Hendið hlífinni í nálabox.
- **Ekki snerta** nálaroddinn eða láta hann snerta yfirborð.
- Þegar búið er að fjarlægja hlífina af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn á að gera það innan 5 mínútna.

Skref 13. Stillið sprautuna á þann skammt sem á að gefa



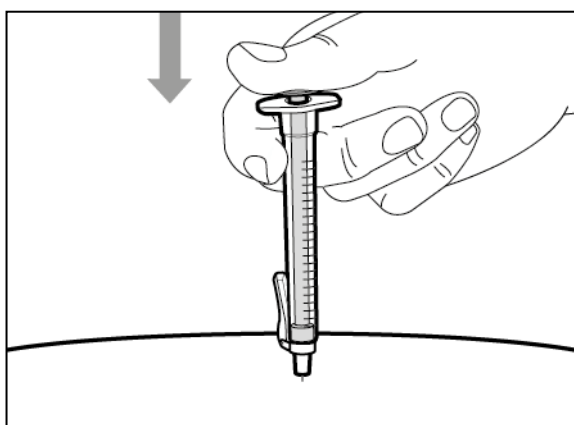
- Haldið sprautunni þannig að nálin vísi upp og þrýstið stimpilstönginni hægt inn þar til hún sýnir það rúmmál sem á að gefa.
- Athugið að skammtastærð sé rétt stillt, gangið úr skugga um að efri brún stimpilsins nemi við kvörðunarstrikið fyrir þann skammt sem á að gefa.

Skref 14. Lyfinu dælt undir húð



- Klípið um húðfellingu á stungustaðnum og stingið nálinni snöggt og ákveðið á kaf, undir **45° til 90° horni**. **Ekki** halda um stimpilstöngina eða þrýsta á hana þegar nálinni er stungið inn.
- Haldið sprautunni kyrrri og sleppið húðfellingunni.

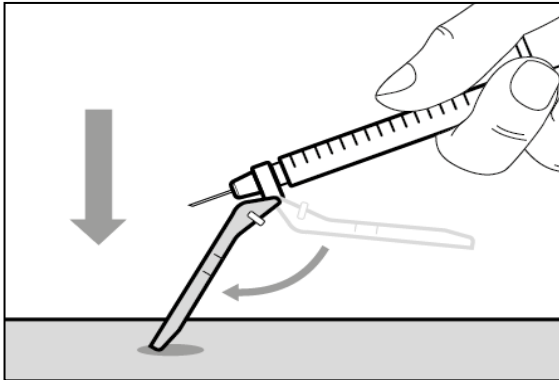
Skref 15. Lyfinu dælt inn



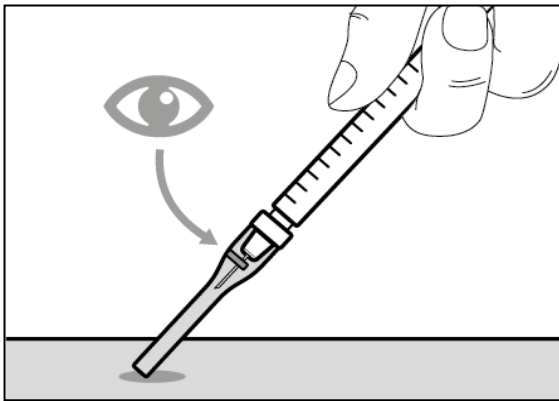
- Dælið öllu lyfinu úr sprautunni hægt inn með því að þrýsta stimpilstönginni varlega alla leið inn.
- Dragið nálina úr húðinni undir sama horni og henni var stungið inn.

3. FÖRGUN

Skref 16. Hyljið nálinu með öryggishlífinni

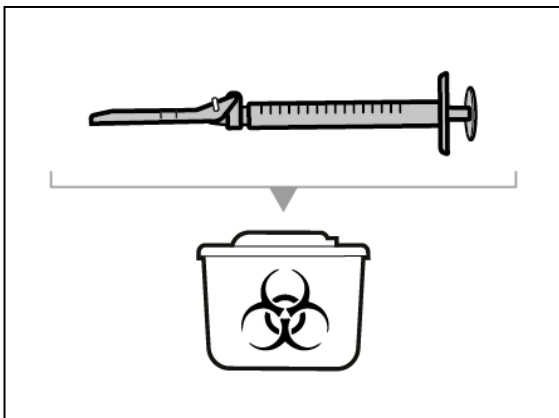


- Þrýstið öryggishlífinni fram um 90°, frá sprautubolnum.
- **Haldið sprautunni með annarri hönd og þrýstið öryggishlífinni niður á sléttan flöt með ákveðinni hreyfingu, þar til smellur heyrst.**



- Ef enginn smellur heyrst þarf að athuga hvort öryggishlífinn hylur nálinu til fulls.
- Haldið fingrum alltaf aftan við öryggishlífinu og fjarri nálinni.
- **Ekki** taka nálinu af sprautunni.

Skref 17. Hendið sprautunni og nálinni

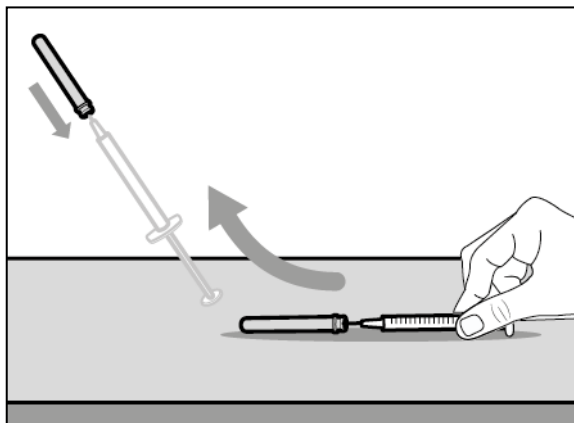


- Setjið notaðar nálar og sprautur í nálabox strax eftir notkun. Frekari upplýsingar eru í kaflanum „Förgun lyfjaleifa og annars búnaðar“.
- **Ekki** reyna að fjarlægja notuðu nálinu af sprautunni.
- **Ekki setja** nálarhlífina aftur á nálinu.
- **Mikilvægt:** Geymið nálarheld ílát alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Farga á notuðum hettum, hettuglösum, millistykjum, sprautunálum og sprautum í nálarheld ílát.

Innihald hettuglasa sameinað

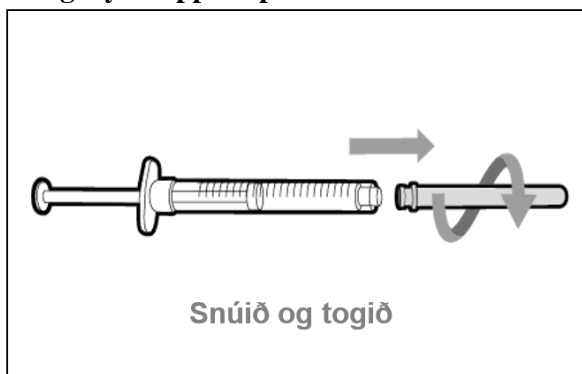
Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að ná þeim skammti sem á að gefa á að fylgja þessum leiðbeiningum eftir að hafa dregið upp lyfið úr fyrsta hettuglasinu eins og lýst er í skrefi 5. Notað þarf nýja nál til að draga lyf upp úr hverju hettuglasi.

Skref A. Hlífin sett aftur á nálina



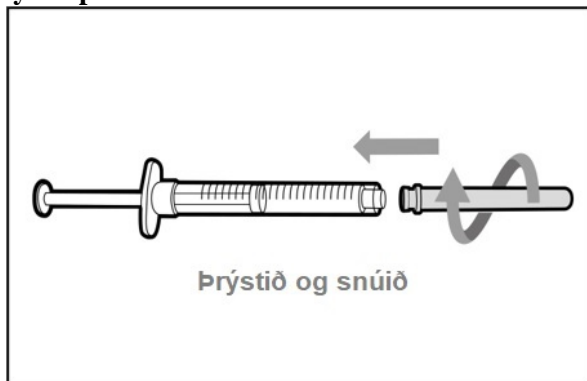
- Losið sprautuna og nálina úr fyrsta hettuglasinu.
- **Haldið á sprautunni í annarri hönd og rennið** nálinni í nálarhlífina og **lyftið upp** svo hún hylji nálina.
- Þegar nálarhlífin er komin á nálina á að þrýsta henni í átt að sprautunni til að festa hana til fulls með **annarri hönd** til að koma í veg fyrir að einhver skaði sig á henni fyrir slysi.

Skref B. Fjarlægjið nálina sem var notuð til að draga lyfið upp af sprautunni



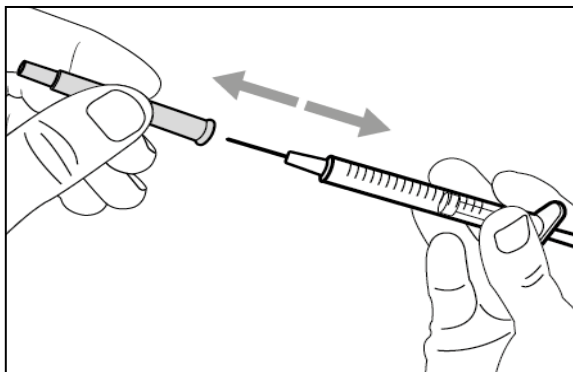
- Takið nálina sem var notuð til að draga lyfið upp af sprautunni með því að snúa henni rangsælis og toga varlega.
- Hendið notuðu nálinni í nálabox.

Skref C. Setjið nýja nál með síu til að draga upp lyf á sprautuna



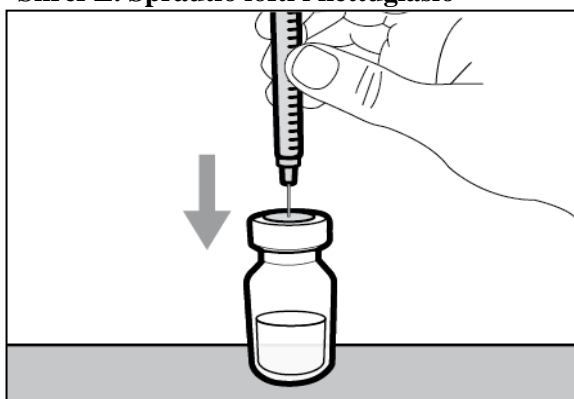
- Þrýstið nýrri nál á sprautuna og snúðið henni réttsælis þar til hún er tryggilega fest.
- Dragið sprautustimpilinn hægt út og dragið þannig loft inn í sprautuna.

Skref D. Takið nálarhlífina af nálinni

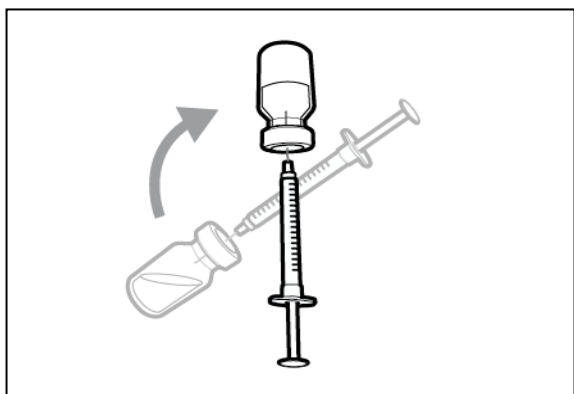


- Haldið um bol sprautunnar og látið nálina vísa upp.
- Dragið nálarhlífina varlega af nálinni, í átt frá líkamanum. **Ekki farga nálarhlífinni.** Nauðsynlegt er að setja hlífina aftur á nálina þegar lyfið hefur verið dregið upp í sprautuna.
- **Ekki snerta** nálaroddinn.

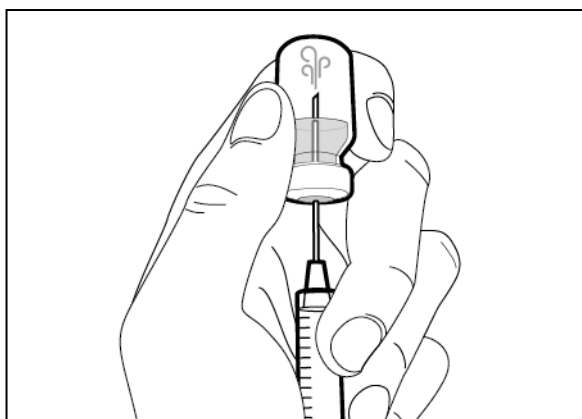
Skref E. Sprautið lofti í hettuglasið



- Látið nýja hettuglasið standa á sléttum fleti og stingið nýju nálinni sem nota á til að draga upp lyfið beint niður í gegnum miðjan tappann.

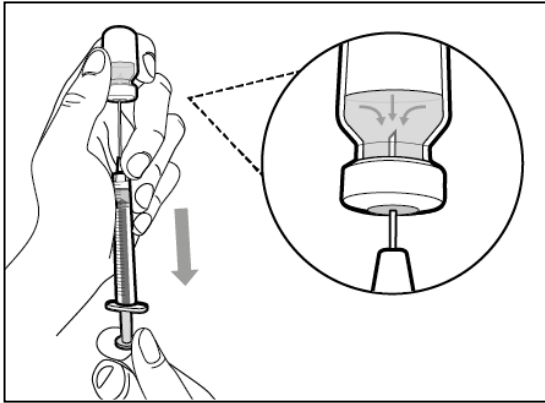


- Snúið sprautunni og hettuglasinu við þannig að hettuglasið sé á hvolfi.



- Sprautið lofti í hettuglasið, **yfir yfirborði lyfsins**, meðan hettuglasið er á hvolfi.
- Haldið þrýstingi á stimpilstönginni.
- **Ekki** sprauta lofti í lyfið, þar sem það getur myndað loftbólur eða froðu í lyfinu.

Skref F. Lyfið dregið upp í sprautuna



- Dragið nálaroddinn niður þannig að hann sé **undir yfirborði lyfsins**.
- Beinið sprautunni upp og dragið stimpilstöngina hægt út þannig **meira lyf sé dregið upp í sprautuna en rúmmál skammtsins sem á að gefa**.
- **Haldið þétt um stimpilstöngina** til að tryggja að hún dragist ekki aftur inn.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.

Athugið: Gangið úr skugga um að nóg lyf sé í sprautunni til að gefa skammtinn áður en haldið er áfram í næstu skref. Ef erfitt er að ná öllu lyfinu úr hettuglasinu er hægt að snúa glasinu aftur á réttan kjöl til að ná því sem eftir er.



Ekki nota nálina sem lyfið er dregið upp með til að gefa lyfið, þar sem það getur valdið sársauka og blæðingu.

Endurtaka á skref A til F fyrir hvert hettuglas sem bæta þarf við þar til heildarrúmmál lyfsins í sprautunni er orðið meira en rúmmál skammtsins sem á að gefa. Þegar því er náð á að láta nálina vera í hettuglasinu og taka upp þráðinn í skrefi 6 „Fjarlægjið loftbólur“. Haldið síðan áfram með þau skref sem eftir eru.

Millistykki með síu fyrir hettuglas
Valkostur
(til að draga lyfið upp í sprautuna úr hettuglasinu)



Notkunarleiðbeiningar
Hemlibra
Stungulyf
Stakskammta hettuglös

Þú verður að lesa og skilja notkunarleiðbeiningarnar og geta fylgt þeim áður en þú sprautar þig með Hemlibra. Heilbrigðisstarfsmaður á að hafa sýnt þér hvernig á að undirbúa og mæla skammt af Hemlibra og sprauta þig með lyfinu áður en þú gerir það í fyrsta skipti. Ef spurningar vakna skaltu spyrja heilbrigðisstarfsmann.

Mikilvægar upplýsingar:

Ekki fara eftir þessum leiðbeiningum þegar notuð er nál til að draga Hemlibra upp í sprautuna úr hettuglasinu. Þessar leiðbeiningar eiga eingöngu við ef notað er millistykki til að draga lyfið upp.

- **Ekki** sprauta þig eða nokkurn annan nema heilbrigðisstarfsmaður hafi sýnt þér hvernig á að gera það.
- Gakktu úr skugga um að á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu standi Hemlibra.
- Lestu merkimiðann á hettuglasinu áður en þú opnar það, til að ganga úr skugga um að þú hafir fengið réttan styrkleika til að gefa þann skammt sem þér var ávísað. Hugsanlega þarftu að nota fleiri en eitt hettuglas til að gefa réttan skammt.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu. **Ekki** nota lyfið ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
- **Eingöngu á að nota hvert hettuglas einu sinni.** Þegar búið er að gefa skammt á að henda ónotuðu Hemlibra sem eftir er í hettuglasinu. **Ekki** á að geyma ónotað lyf til síðari notkunar.
- **Eingöngu á að nota sprautur, millistykki til að draga lyfið upp og sprautunálar til að sprauta lyfinu inn sem læknirinn hefur mælt fyrir um.**
- **Eingöngu á að nota hverja sprautu, millistykki og sprautunál einu sinni. Henda á notuðum nálarhlífum, hettuglösum, sprautum og sprautunálum.**
- Ef skammturinn sem ávísað var er stærri en 2 ml þarft þú að sprauta Hemlibra oftast en einu sinni undir húð; hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá leiðbeiningar um lyfjagjöf.
- Aðeins á að sprauta Hemlibra undir húð.

Hvernig geyma á hettuglös með Hemlibra:

- Geymið hettuglös í kæli (2°C til 8°C). **Má ekki** frjósa.
- Geymið hettuglasið í upprunalegum umbúðum til að verja lyfið gegn ljósi.
- Geyma má óopnuð hettuglös við stofuhita (lægrri en 30°C) í allt að 7 daga eftir að þau hafa verið tekin úr kæli. Setja má óopnuð hettuglös aftur í kæli eftir að þau hafa verið geymd við stofuhita. Heildartími utan kælis og við stofuhita á ekki að vera lengri en 7 dagar.
- Farga á hettuglösum sem hafa verið við stofuhita lengur en í 7 daga eða verið við herra hitastig en 30°C.
- Geymið hettuglös þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Takið hettuglasið úr kæli 15 mínútum fyrir notkun og leyfið því að ná stofuhita (lægrri en 30°C) áður en lyfjagjöf er undirbúin.
- **Ekki má** hrista hettuglasið.

Hvernig geyma á millistykki, sprautunálar og sprautur:

- Geymið millistykki, nálar til að gefa lyfið og sprautur á þurrum stað.
- Geymið millistykki, nálar til að gefa lyfið og sprautur þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Skoðun lyfsins og annað sem til þarf:

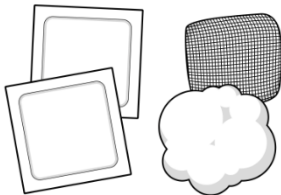
- Finnið til allt sem þarf til að undirbúa lyfjagjöfina og gefa lyfið, og talið er upp hér fyrir neðan.
- **Athugið** fyrningardagsetningu á öskjunni, merkimiðanum á hettuglasinu og öðrum birgðum sem taldar eru upp hér fyrir neðan. **Ekki nota** neitt ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu þess.
- **Ekki nota** hettuglasið ef:
 - lyfið er skýjað, ógegensætt eða litað.
 - lyfið inniheldur agnir.
 - hettuna yfir tappanum vantar.
- Athugið að ekkert af því sem þarf að nota sé skemmt. **Ekki nota** neitt sem virðist skemmt eða hefur dottið.
- Setjið allt sem þarf til á hreinan, vel lýstan og sléttan flöt.

Í öskjunni eru:

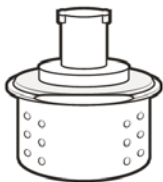


- Hettuglas með lyfinu
- Notkunarleiðbeiningar fyrir Hemlibra

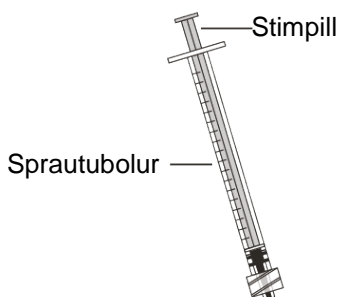
Í öskjunni eru ekki:



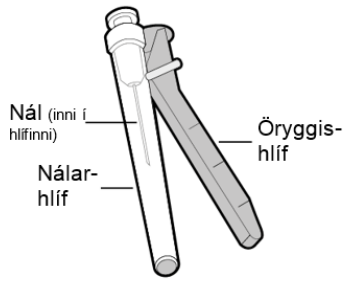
- **Sprittklútar**
Athugið: Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að gefa þann skammt sem var ávísað, þarf að nota nýjan sprittklút fyrir hvert hettuglas.
- **Grisja**
- **Bómullarhnoðri**



- **Millistykki með síu fyrir hettuglas** (sett á stút hettuglassins).
Athugið: Notað til að draga lyfið úr hettuglasinu upp í sprautuna. Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að gefa þann skammt sem var ávísað, þarf að nota nýtt millistykki fyrir hvert hettuglas.
- ⚠ **Ekki stinga nálinni sem nota á til að gefa lyfið í millistykkið.**



- **Sprauta með stimpli sem veldur því að ónýtt rúmmál verður lítið (low dead space)**
Mikilvægt:
 - Til að sprauta inn rúmmáli allt að 1 ml á að nota **1 ml sprautu með litlu ónýttu rúmmáli.**
 - Til að sprauta inn rúmmáli sem er meira en 1 ml á að nota **2 ml eða 3 ml sprautu með litlu ónýttu rúmmáli.****Athugið: Ekki** á að nota 2 ml eða 3 ml sprautu til að sprauta inn rúmmáli allt að 1 ml.

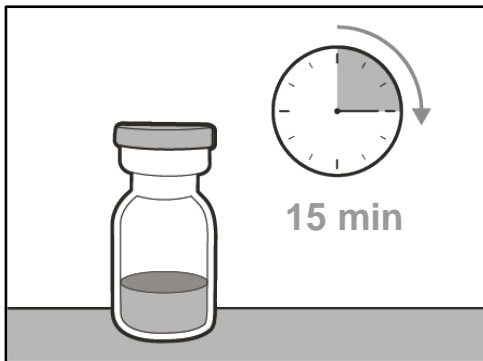


- Sprautunál með öryggishlíf (notuð til að dæla lyfinu inn).
- **Ekki** stinga nálinni sem nota á til að gefa lyfið í millistykkið eða nota hana til að draga lyfið upp úr hettuglasinu.



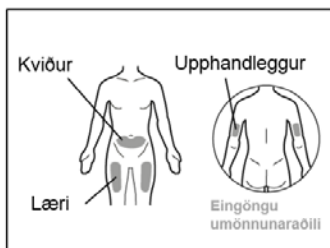
- Ílát til að farga sprautunálum í

Undirbúið lyfið:



- Leyfið hettuglösunum að ná stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur fyrir notkun, á hreinum og sléttum fleti, fjarri beinu sólarljósi.
- **Ekki** reyna að hita hettuglösinn á annan hátt.
- **Þvoið hendur** vel með sápu og vatni.

Veljið og undirbúið stungustað:



- Hreinsið valinn stungustað með sprittklút.
- Látið húðina þorna í u.þ.b. 10 sekúndur.
- **Ekki** snerta stungustaðinn, beina lofti að honum eða blása á hann áður en sprautað er.

Þú getur sprautað í:

- Læri (framan til fyrir miðju).
- Kvið, nema innan við 5 cm frá nafla.
- Utanverðan upphandlegg (eingöngu ef umönnunaraðili sprautar).
- Velja á nýjan stungustað í hvert skipti, a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustöðum.
- **Ekki** sprauta á stöðum sem geta orðið fyrir ertingu af beltí eða mittisól.

- **Ekki** sprauta í fæðingarbletti, ör, mar eða svæði þar sem húðin er aum, rauð, hörð eða rofin.

Sprautan undirbúin:

- Þegar lyfið er komið í sprautuna á að sprauta tafarlaust.
- Þegar nálarhlífin hefur verið fjarlægð af nálinni sem notuð er til að sprauta lyfinu á að sprauta lyfinu úr sprautunni undir húð innan 5 mínútna.
- **Ekki** snerta óvarðar nálar eða láta þær snerta yfirborð eftir að nálarhlífin hefur verið fjarlægð.
- **Ekki** nota sprautur ef nálin snertir yfirborð.

Mikilvægar upplýsingar um hvað gera skal eftir að lyfinu er sprautað inn:

- Ef blóðdropi sést á stungustaðnum er hægt að þrýsta dauðhreinsuðum bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í a.m.k. 10 sekúndur, þar til blæðingin er hætt.
- Ef mar kemur fram (blæðing undir húð á litlu svæði) er einnig hægt að þrýsta kælipoka varlega á stungustaðinn. Hafið samband við heilbrigðisstarfsmann ef blæðingin hættir ekki.
- **Ekki** nudda stungustaðinn eftir að lyfinu er sprautað inn.

Förgun lyfjaleifa og annars búnaðar:

Mikilvægt: Geymið nálarheld ílát alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.

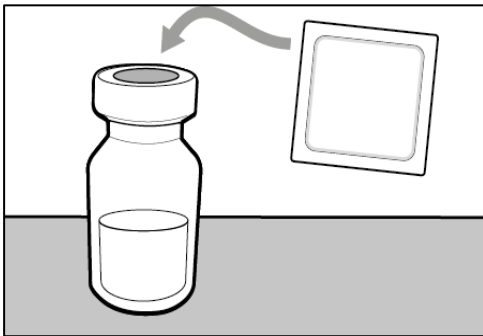
- **Henda á notuðum hettum/nálarhlífum, hettuglösum, millistykkjum, nálum og sprautum í nálabox.**
- Setjið notuð millistykki, nálar og sprautur í nálabox strax eftir notkun. **Ekki** henda nálarhlífum, hettuglösum, nálum eða sprautum með heimilissorpi.
- Ef nálabox er ekki tiltækt er hægt að nota annað ílát sem er:
 - gert úr sterku plasti.
 - hægt að loka með þéttu, nálarheldu loki, sem beittir hlutir geta ekki stungist út um.
 - upprétt og stöðugt við notkun.
 - lekahelt.
 - merkt á viðeigandi hátt til að vara við hættulegum efnum sem í því eru.
- Þegar nálarhelda ílátið er nánast fullt á að farga því á öruggan hátt samkvæmt gildandi reglum.
- **Ekki** má henda nálarheldum ílátum með heimilissorpi nema gildandi reglur leyfi slíkt. **Ekki** má endurnýta nálarheld ílát.

1. UNDIRBÚNINGUR

Skref 1. Takið hettuna af hettuglasinu og hreinsið tappann

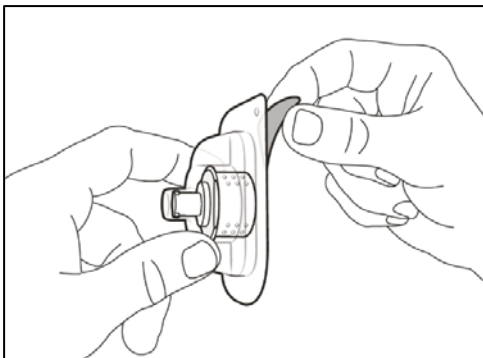


- Takið hettuna af hettuglasinu/glösunum.
- Hendið hettunni af hettuglasinu í nálabox.

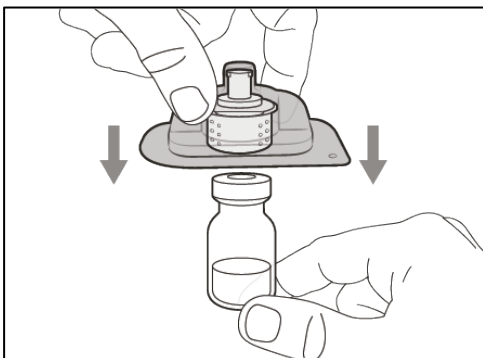


- Hreinsið tappann á hettuglasinu með sprittklút.

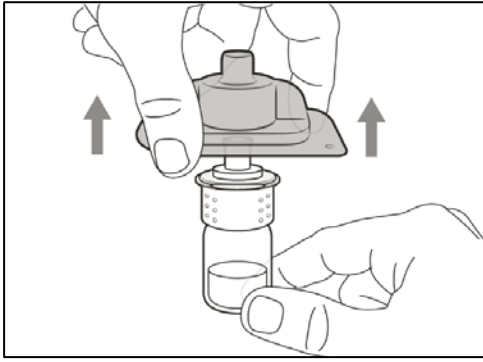
Skref 2. Setjið millistykkið á hettuglasið



- Flettið filmunni af til að opna þynnupakkninguna.
- ⚠ **Ekki** taka millistykkið úr glæru plast þynnupakkningunni.

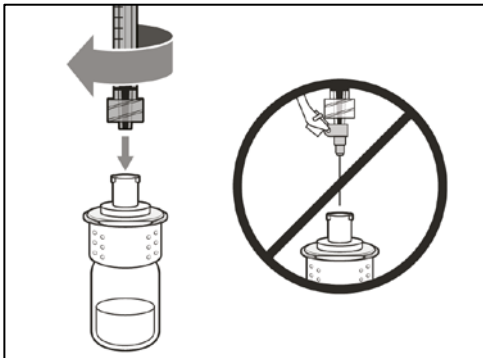


- Þrýstið plast þynnupakkningunni með millistykkinu á hettuglasið þar til **smellur** heyrst.



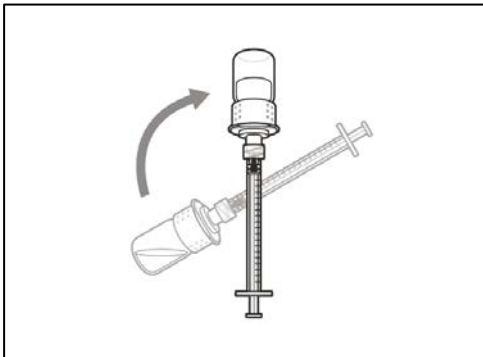
- Fjarlægið plast þynnupakkinguna og hendið henni.
- **Ekki** snerta stút millistykkisins.

Skref 3. Festið sprautuna við millistykkið

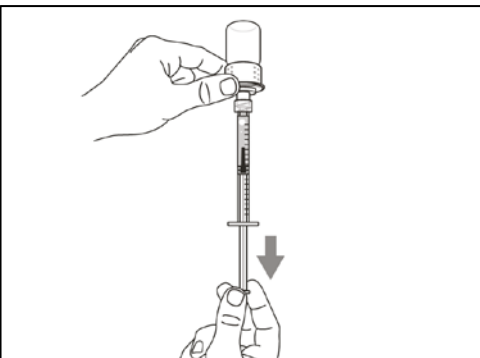


- **Takið hettuna af sprautunni** (ef þörf krefur).
- **Prýstið sprautunni í millistykkið og snúið henni réttisælis** þar til hún er tryggilega fest.

Skref 4. Dragið lyfið upp í sprautuna



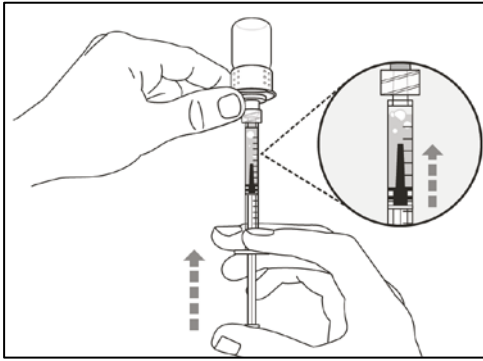
- Haldið sprautunni með áfestu millistykkinu og hettuglasinu þannig að hettuglasið sé á hvolfi.



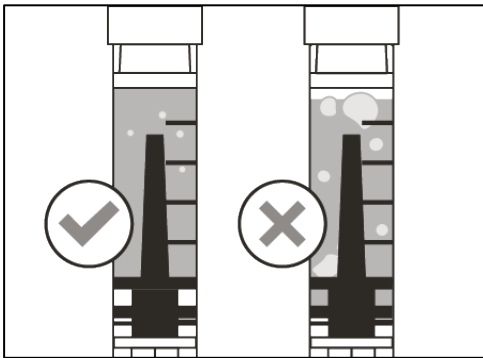
- Beinið sprautunni upp og dragið stimpilstöngina hægt út þannig **meira lyf sé dregið upp í sprautuna en rúmmál skammtsins sem á að gefa.**
- **Haldið þétt um stimpilstöngina** til að tryggja að hún dragist ekki aftur inn.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.

Mikilvægt: Ef skammturinn sem á að gefa er stærri en það rúmmál af Hemlibra sem er í hettuglasinu á að **draga allt lyfið upp í sprautuna** og fylgja síðan leiðbeiningunum í kaflanum „**Hettuglós sameinuð**“.

Skref 5. Fjarlægið loftbólur



- Hafið hettuglasið áfram fast við sprautuna og **athugið hvort stórar loftbólur eru í sprautunni**. Stórar loftbólur geta valdið því að þú fái of lítinn skammt.

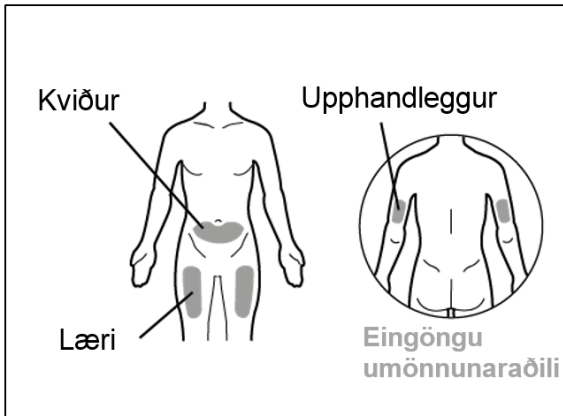


- **Fjarlægið stórar loftbólur** með því að banka varlega á sprautubolinn með fingrum þar til loftbólurnar færast efst í sprautuna. **Þrýstið hægt á stimpilinn** til að þrýsta stórum loftbólum úr sprautunni.
- Ef rúmmál lyfsins í sprautunni er nú jafn mikið eða minna en rúmmál skammtsins sem á að gefa á að draga stimpilstöngina hægt út þar til rúmmál lyfsins í sprautunni er **meira en rúmmál þess skammts sem á að gefa**.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.
- Endurtakið þessi skref þar til allar stórar loftbólur hafa verið fjarlægðar.

Athugið: Gangið úr skugga um að nóg lyf sé í sprautunni til að gefa skammtinn áður en haldið er áfram í næsta skref.

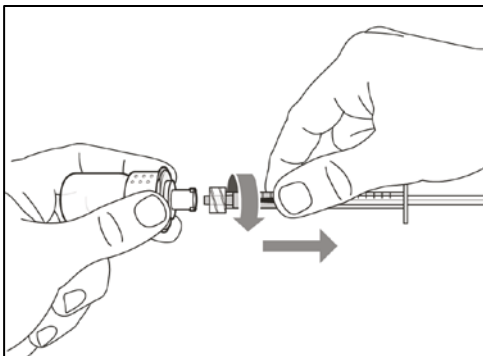
2. INNDÆLING

Skref 6. Hreinsið stungustaðinn



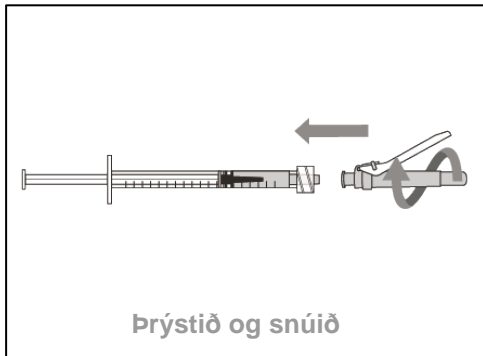
- Veljið stungustað og **hreinsið** hann með sprittklút.

Skref 7. Losið sprautuna úr millistykkinu



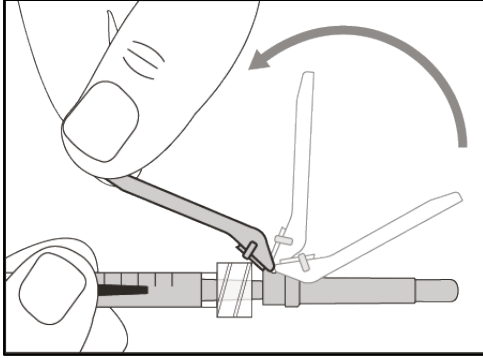
- Losið sprautuna úr millistykkinu með því að snúa henni rangsælis og toga varlega í hana.
- Hendið notuðu hettuglasi og millistykki í nálabox.

Skref 8. Festið nálina sem nota á til að sprauta lyfinu inn á sprautuna



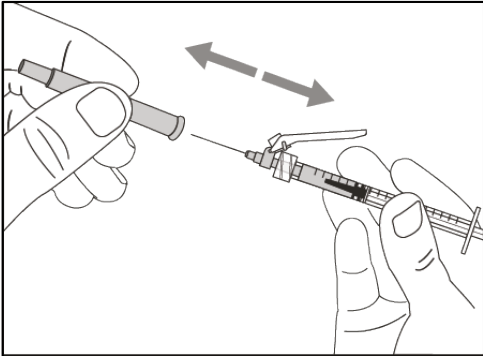
- Þrýstið nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn á sprautuna og snúið henni réttisælis, þar til hún er tryggilega fest.
- **Ekki** stinga nálinni sem nota á til að gefa lyfið í millistykkið eða nota hana til að draga lyfið upp úr hettuglasinu.

Skref 9. Færið öryggishlífina



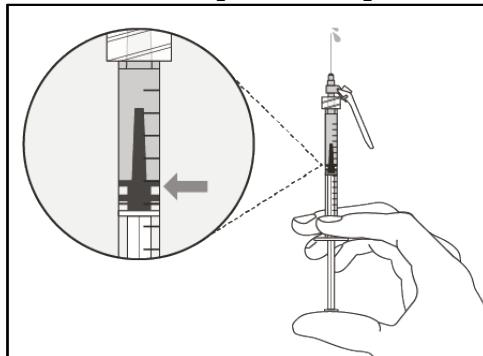
- Færið öryggishlífina frá nálinni og **að** sprautubolnum.

Skref 10. Takið hlífina af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn



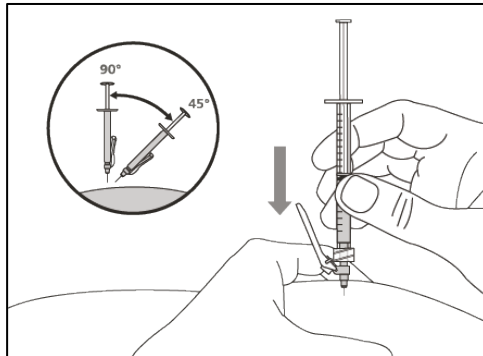
- Togið hlífina **varlega beint** af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn.
- Hendið hlífinni í nálabox.
- **Ekki** snerta nálaroddinn eða láta hann snerta yfirborð.
- Þegar búið er að fjarlægja hlífina af nálinni sem nota á til að sprauta lyfinu inn á að gera það innan 5 mínútna.

Skref 11. Stillið sprautuna á þann skammt sem á að gefa



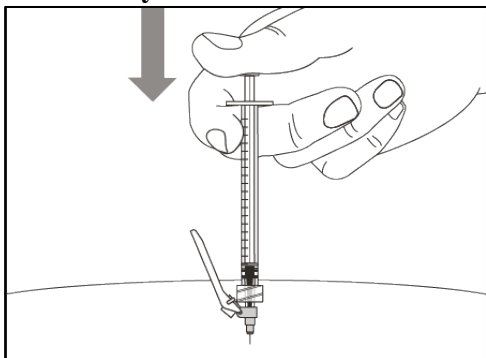
- Haldið sprautunni þannig að nálin vísi upp og þrýstið stimpilstönginni hægt inn þar til hún sýnir það rúmmál sem á að gefa.
- **Athugið að skammtastærð sé rétt stillt**, gangið úr skugga um að efri brún stimpilsins nemi við kvörðunarstrikið fyrir þann skammt sem á að gefa.

Skref 12. Lyfinu dælt undir húð



- Klípið um húðfellinguna á stungustaðnum og stingið nálinni snögg og ákveðið á kaf, undir **45° til 90° horni**. **Ekki** halda um stimpilstöngina eða þrýsta á hana þegar nálinni er stungið inn.
- Haldið sprautunni kyrrri og sleppið húðfellingunni.

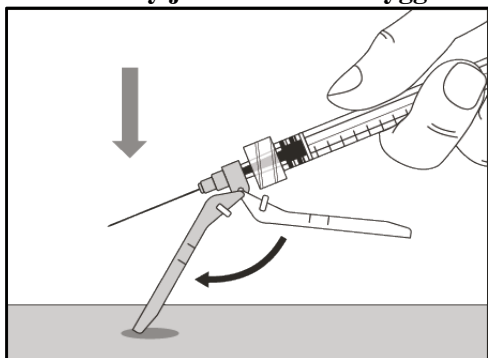
Skref 13. Lyfinu dælt inn



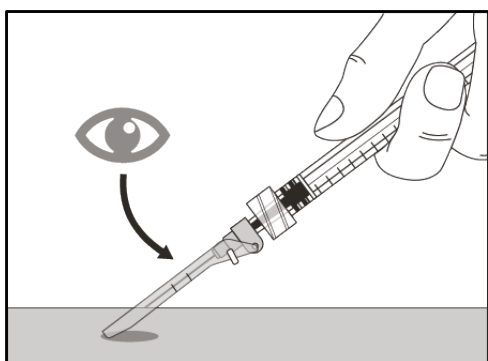
- Dælið öllu lyfinu úr sprautunni hægt inn með því að þrýsta stimpilstönginni varlega alla leið inn.
- Dragið nálina úr húðinni undir sama horni og henni var stungið inn.

3. FÖRGUN

Skref 14. Hyljið nálina með öryggishlífinni

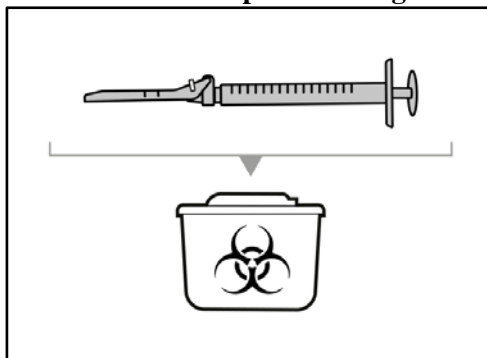


- Þrýstið öryggishlífinni fram um 90°, frá sprautubólnum.
- **Haldið sprautunni með annarri hönd og þrýstið öryggishlífinni niður** á sléttan flöt með ákveðinni hreyfingu, þar til smellur heyrst.



- Ef enginn smellur heyrst þarf að athuga hvort öryggishlífin hylur nálina til fulls.
- Haldið fingrum alltaf aftan við öryggishlífina og fjarri nálinni.
- **Ekki** taka nálina af sprautunni.

Skref 15. Hendið sprautunni og nálinni

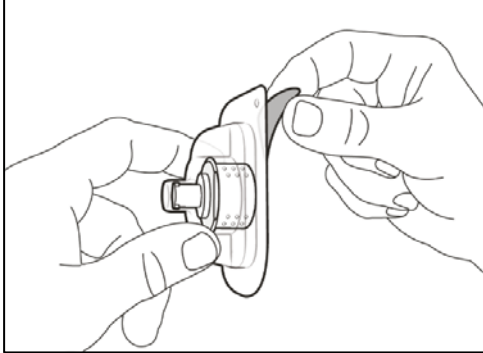


- Setjið notaðar nálar og sprautur í nálabox strax eftir notkun. Frekari upplýsingar eru í kaflanum „Förgun lyfjaleifa og annars búnaðar“.
- **Ekki** reyna að fjarlægja notuðu nálina af sprautunni.
- **Ekki setja** nálarhlífina aftur á nálina.
- **Mikilvægt:** Geymið nálarheld ílát alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Farga á notuðum hettum, hettuglösum, millistykjum, sprautunálum og sprautum í nálarheld ílát.

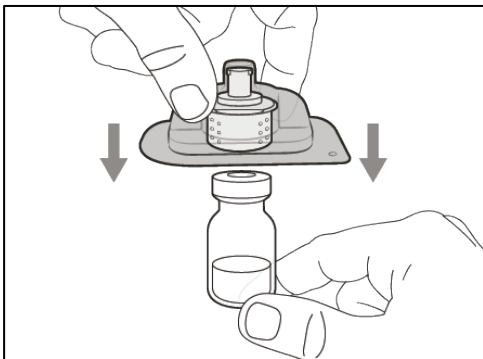
Innihald hettuglasa sameinað

Ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að ná þeim skammti sem á að gefa á að fylgja þessum leiðbeiningum eftir að hafa dregið upp lyfið úr fyrsta hettuglasinu eins og lýst er í skrefi 4. Notaðu nýtt millistykki til að draga lyf upp úr hverju hettuglasi.

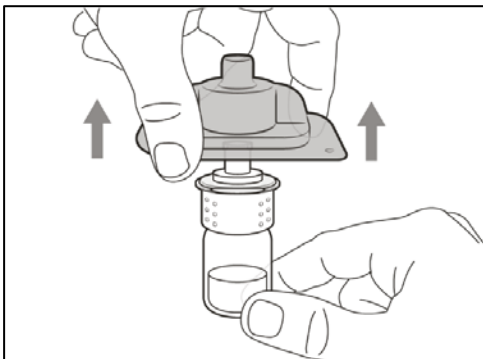
Skref A. Setjið nýtt millistykki í nýtt hettuglas



- Flettið filmunni af til að opna þynnupakkninguna.
- ⚠ **Ekki** taka millistykkið úr glæru plast þynnupakkningunni.

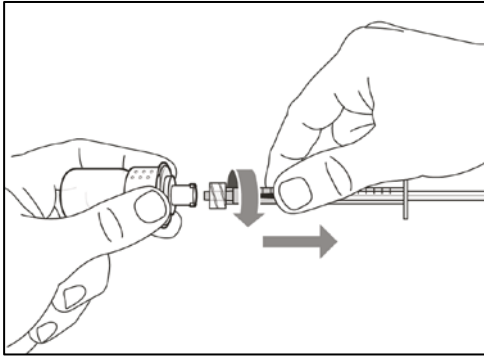


- Þrýstið plast þynnupakkningunni með millistykkinu á nýja hettuglasið þar til **smellur** heyrst.



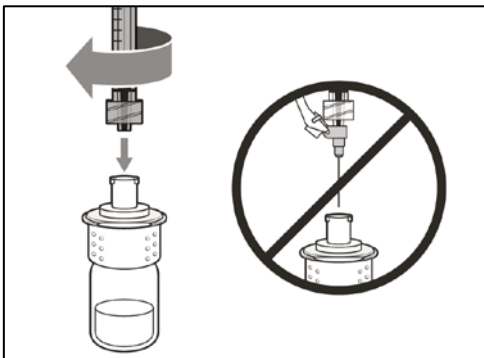
- Fjarlægið plast þynnupakkninguna og hendið henni.
- **Ekki** snerta stút millistykkisins.

Skref B. Losið sprautuna úr notaða millistykkinu



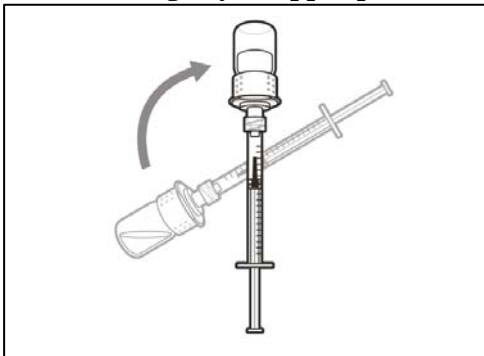
- Losið sprautuna úr notaða millistykkinu með því að snúa henni rangsælis og toga varlega í hana.
- Hendið notuðu hettuglasi og millistykki í nálabox.

Skref C. Festið sprautuna við næsta millistykki

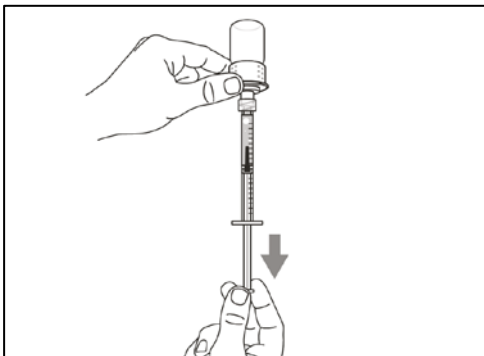


- Þrýstið sömu sprautunni í næsta millistykki og snúið henni réttisælis þar til hún er tryggilega fest.

Skref D. Dragið lyfið upp í sprautuna



- Haldið sprautunni með áfestu millistykkinu og hettuglasinu þannig að hettuglasið sé á hvolfi.



- Beinið sprautunni upp og dragið stimpilstöngina hægt út þannig **meira lyf sé dregið upp í sprautuna en rúmmál skammtsins sem á að gefa.**
- **Haldið þétt um stimpilstöngina** til að tryggja að hún dragist ekki aftur inn.
- Gætið þess að draga stimpilstöngina ekki út úr sprautunni.

Athugið: Gangið úr skugga um að nóg lyf sé í sprautunni til að gefa skammtinn áður en haldið er áfram í næsta skref.

Endurtaka á skref A til D fyrir hvert hettuglas sem bæta þarf við þar til heildarrúmmál lyfsins í sprautunni er orðið meira en rúmmál skammtsins sem á að gefa. Þegar því er náð á að láta millistykkið vera á hettuglasinu og taka upp þráðinn í skrefi 5 „Fjarlægðu loftbólur“. Haldið síðan áfram með þau skref sem eftir eru.