

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas
Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas

Kiekviename tirpalo mililitre yra 30 mg emicizumabo*.

Kiekviename 0,4 ml flakone yra 12 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml.

Kiekviename 1 ml flakone yra 30 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas

Kiekviename tirpalo mililitre yra 150 mg emicizumabo*.

Kiekviename 0,4 ml flakone yra 60 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml.

Kiekviename 0,7 ml flakone yra 105 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml.

Kiekviename 1 ml flakone yra 150 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml.

Kiekviename 2 ml flakone yra 300 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml.

* Emicizumabas yra humanizuotas monokloninis modifikuoto imunoglobulino G4 (IgG4) antikūnas, pagamintas naudojant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėnuko kiaušidžių (CHO) ląstelių kultūroje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hemlibra skirtas įprastinei kraujavimo epizodų profilaktikai pacientams, kurie serga hemofilija A (įgimta VIII faktoriaus stoka):

- kai nustatyta VIII faktoriaus inhibitorių;
- kai nėra nustatyta VIII faktoriaus inhibitorių ir kai yra:
 - sunki liga (FVIII kiekis < 1 %),
 - vidutinio sunkumo liga (FVIII kiekis ≥ 1 % ir ≤ 5 %), kai yra sunkaus kraujavimo fenotipas.

Hemlibra galima vartoti visų amžiaus grupių pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas prižiūrint hemofilija ir (arba) kraujavimo sutrikimais sergančių pacientų gydymo patirties turinčiam gydytojui.

Dozavimas

Krešėjimo sistemą „apeinančiųjų preparatų“ (pvz., aktyvinto protrombino komplekso koncentrato [aPKK] ir rekombinantinio aktyvinto VII faktoriaus [rFVIIa]) vartojimą (įskaitant įprastinį profilaktinį gydymą) reikia nutraukti dieną prieš pradėdant gydymą Hemlibra (žr. 4.4 skyrių).

Profilaktinis gydymas VIII faktoriumi (FVIII) gali būti tęsiamas pirmąsias 7 dienas gydymo Hemlibra dienas.

Rekomenduojama dozė yra po 3 mg/kg kūno svorio kartą per savaitę pirmąsias 4 savaites (įsotinamoji dozė), vėliau nuo 5-osios savaitės skiriant palaikomąją dozę po 1,5 mg/kg kartą per savaitę, po 3 mg/kg kas antrą savaitę arba po 6 mg/kg kartą per keturias savaites, visas vaistinio preparato dozes leidžiant po oda.

Įsotinosios dozės režimas yra toks pat, nepriklausomai nuo skiriamos palaikomosios dozės režimo.

Palaikomosios dozės režimą reikia parinkti, atsižvelgiant į gydytojo ir paciento ar jo globėjo pageidaujama dozavimo režimą, kad sustiprinti gydymo režimo laikymąsi.

Paciento dozę (mg) ir tirpalo tūrį (ml) reikia apskaičiuoti, kaip nurodyta toliau.

- Įsotinamoji dozė (3 mg/kg) kartą per savaitę pirmąsias 4 savaites:
paciento kūno svoris (kg) x dozė (3 mg/kg) = bendrasis skirtino emicizumabo kiekis (mg)
- Vėliau nuo 5-osios savaitės skiriama palaikomoji dozė po 1,5 mg/kg kartą per savaitę, po 3 mg/kg kas antrą savaitę arba po 6 mg/kg kartą per keturias savaites:
paciento kūno svoris (kg) x dozė (1,5 mg/kg, 3 mg/kg ar 6 mg/kg) = bendrasis skirtino emicizumabo kiekis (mg)

Bendrasis Hemlibra tirpalo tūris, kurį reikia suleisti po oda, apskaičiuojamas kaip nurodyta toliau.
Bendrasis skirtino emicizumabo kiekis (mg) ÷ flakono koncentracija (mg/ml) = bendrasis Hemlibra tirpalo tūris (ml), kurį reikia suleisti.

Norint pasiekti bendrąjį vaistinio preparato tirpalo tūrį, kurį reikia suleisti, viename švirkšte negalima derinti skirtingų Hemlibra koncentracijų (30 mg/ml ir 150 mg/ml).

Negalima leisti didesnio kaip 2 ml tirpalo tūrio vienos injekcijos metu.

Pavyzdžiai

Paciento kūno svoris 16 kg, kai skiriamas palaikomosios dozės režimas po 1,5 mg/kg kartą per savaitę:

- Įsotinosios dozės (pirmosioms 4 savaitėms) pavyzdys: 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg emicizumabo, kurio reikia įsotinamajai dozei.
- Norint apskaičiuoti tirpalo tūrį, kuris turi būti suleistas, reikia padalinti apskaičiuotą 48 mg dozę iš 150 mg/ml: 48 mg emicizumabo ÷ 150 mg/ml = 0,32 ml (150 mg/ml koncentracijos Hemlibra tirpalo tūris, kurį reikia suleisti).
- Pasirinkite tinkamas dozes ir tūrius iš tiekiamų flakonų stiprumų.
- Palaikomosios dozės (nuo 5-osios savaitės) pavyzdys: 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg emicizumabo, kurio reikia palaikomajai dozei.
- Norint apskaičiuoti tirpalo tūrį, kuris turi būti suleistas, reikia padalinti apskaičiuotą 24 mg dozę iš 30 mg/ml: 24 mg emicizumabo ÷ 30 mg/ml = 0,8 ml (30 mg/ml koncentracijos Hemlibra tirpalo tūris, kurį reikia suleisti kartą per savaitę).

- Pasirinkite tinkamas dozes ir tūrius iš tiekiamų flakonų stiprumų.

Paciento kūno svoris 40 kg, kai skiriamas palaikomosios dozės režimas po 3 mg/kg kas antrą savaitę:

- Įsotinamosios dozės (pirmosioms 4 savaitėms) pavyzdys: 40 kg x 3 mg/kg = 120 mg emicizumabo, kurio reikia įsotinamajai dozei.
- Norint apskaičiuoti tirpalo tūrį, kuris turi būti suleistas, reikia padalinti apskaičiuotą 120 mg dozę iš 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumabo} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ (150 mg/ml koncentracijos Hemlibra tirpalo tūris, kurį reikia suleisti).
- Pasirinkite tinkamas dozes ir tūrius iš tiekiamų flakonų stiprumų.
- Palaikomosios dozės (nuo 5-osios savaitės) pavyzdys: 40 kg x 3 mg/kg = 120 mg emicizumabo, kurio reikia palaikomajai dozei.
- Norint apskaičiuoti tirpalo tūrį, kuris turi būti suleistas, reikia padalinti apskaičiuotą 120 mg dozę iš 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumabo} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ (150 mg/ml koncentracijos Hemlibra tirpalo tūris, kurį reikia suleisti kas antrą savaitę).
- Pasirinkite tinkamas dozes ir tūrius iš tiekiamų flakonų stiprumų.

Paciento kūno svoris 60 kg, kai skiriamas palaikomosios dozės režimas po 6 mg/kg kartą per keturias savaites:

- Įsotinamosios dozės (pirmosioms 4 savaitėms) pavyzdys: 60 kg x 3 mg/kg = 180 mg emicizumabo, kurio reikia įsotinamajai dozei.
- Norint apskaičiuoti tirpalo tūrį, kuris turi būti suleistas, reikia padalinti apskaičiuotą 180 mg dozę iš 150 mg/ml: $180 \text{ mg emicizumabo} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ (150 mg/ml koncentracijos Hemlibra tirpalo tūris, kurį reikia suleisti).
- Pasirinkite tinkamas dozes ir tūrius iš tiekiamų flakonų stiprumų.
- Palaikomosios dozės (nuo 5-osios savaitės) pavyzdys: 60 kg x 6 mg/kg = 360 mg emicizumabo, kurio reikia palaikomajai dozei.
- Norint apskaičiuoti tirpalo tūrį, kuris turi būti suleistas, reikia padalinti apskaičiuotą 360 mg dozę iš 150 mg/ml: $360 \text{ mg emicizumabo} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ (150 mg/ml koncentracijos Hemlibra tirpalo tūris, kurį reikia suleisti kartą per keturias savaites).
- Pasirinkite tinkamas dozes ir tūrius iš tiekiamų flakonų stiprumų.

Gydymo trukmė

Hemlibra skirtas ilgalaikiam profilaktiniam gydymui.

Dozės koregavimas gydymo metu

Hemlibra dozių koreguoti nerekomenduojama.

Pamirštos ar praleistos dozės

Jeigu pacientas pamiršta susileisti paskirtą Hemlibra poodinę injekciją, pacientui reikia nurodyti, kad praleistą dozę susileistų iškart prisiminęs, ne vėliau kaip parą prieš kitos įprastinės dozės vartojimo parą. Kitą dozę pacientas turėtų susileisti įprastinę paskirtą dozavimo parą. Pacientui reikia nurodyti, kad negalima vartoti dviejų dozių tą pačią dieną norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Vaiku populiacija

Vaikams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą jaunesniems kaip 1 metų vaikams nėra.

Senyvi asmenys

≥ 65 metų pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vyresniems kaip 77 metų pacientams nėra.

Sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie Hemlibra vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, yra nedaug. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, emicizumabo poveikis netirtas.

Gydymas perioperaciniu laikotarpiu

Emicizumabo saugumas ir veiksmingumas operuojamiems pacientams specifiskai tirti nebuvo. Klinikinių tyrimų metu pacientams chirurginės procedūros buvo atliekamos nenutraukus profilaktinio gydymo emicizumabu.

Jeigu perioperaciniu laikotarpiu prireikia skirti „apeinančiųjų preparatų“ (pvz., aPKK ir rFVIIa), reikia vadovautis „apeinančiųjų preparatų“ dozavimo rekomendacijomis, pateikiamomis 4.4 skyriuje. Jeigu perioperaciniu laikotarpiu prireikia skirti FVIII, reikia vadovautis 4.5 skyriuje pateikiamomis rekomendacijomis.

Monitoruojant paciento hemostazės sistemos aktyvumą, reikia vadovautis 4.4 skyriuje pateikiama informacija apie laboratorinių tyrimų rodmenis, kurių neįtakoja emicizumabo vartojimas.

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Emicizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems atliekama tęstinė imuninės tolerancijos indukcija, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Hemlibra skirtas tik leisti po oda. Vaistinio preparato reikia suleisti naudojant tinkamą aseptikos techniką (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato suleidimui reikia rinktis rekomenduojamas injekcijos sritis: pilvą, išorinę žasto pusę ir šlaunis (žr. 5.2 skyrių).

Hemlibra suleisti po išorinės žasto pusės oda turi globėjas ar sveikatos priežiūros specialistas.

Norint apsaugoti nuo injekcijos vietos reakcijų ar sumažinti jų intensyvumą, galima keisti injekcijos sritis (žr. 4.8 skyrių). Hemlibra po oda negalima leisti į tas sritis, kurių oda paraudusi, skausminga ar sukietėjusi ar kuriose yra kraujosruvų, taip pat į apgamus ar randus.

Gydymo Hemlibra metu kitus po oda leidžiamus vaistinius preparatus geriau leisti į skirtingas anatomines sritis.

Kaip vaistinį preparatą susileisti pačiam pacientui ir (arba) kaip tą padaryti globėjui

Hemlibra skirtas vartoti prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Tinkamai apmokius počinės injekcijos atlikimo technikos, pacientas gali Hemlibra susileisti pats sau arba pacientui šio vaistinio preparato gali suleisti jo globėjas, jeigu gydytojas nusprendžia, kad tai daryti galima.

Gydytojas ir globėjas turi nuspręsti, ar vaikas gali pats sau susileisti Hemlibra. Tačiau vaistinio preparato leisti pačiam sau nerekomenduojama jaunesniems kaip 7 metų vaikams.

Išsami Hemlibra vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti pavartoto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su Hemlibra ir aPKK vartojimu susijusi trombozinė mikroangiopatija

Klinikinio tyrimo metu nustatyta trombozinės mikroangiopatijos (TMA) atvejų pacientams, kuriems buvo skirtas profilaktinis gydymas Hemlibra, kai taip pat 24 valandas ar ilgiau buvo skirtas vidutiniškai > 100 V/kg/24 val. kumuliacinis aPKK kiekis (žr. 4.8 skyrių). TMA reiškinių gydymas apėmė palaikomąsias gydymo priemones kartu su plazmaferėzėmis ir hemodializėmis arba be jų. Nustatyta, kad būklė pagerėjo per vieną savaitę nuo aPKK vartojimo nutraukimo visam laikui ir laikino Hemlibra vartojimo nutraukimo. Toks greitas TMA požymių pagerėjimas skiriasi nuo įprastinės klinikinės eigos, kuri būdinga sergant atipiniu hemoliziniu ureminiu sindromu ir klasikinėmis TMA, pavyzdžiui, trombozine trombocitopenine purpura (žr. 4.8 skyrių). Vienam pacientui gydymas Hemlibra buvo atnaujintas išnykus TMA reiškiniams, ir šis pacientas buvo toliau saugiai gydomas.

Pacientų, kuriems skiriamas profilaktinis gydymas Hemlibra ir kuriems paskiriamas aPKK, būklę reikia stebėti dėl galimo TMA pasireišimo. Gydytojas turi nedelsiant visam laikui nutraukti aPKK vartojimą ir laikinai nutraukti gydymą Hemlibra, jeigu pacientui pasireiškia klinikinių simptomų ir (arba) nustatoma laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių, būdingų TMA; pacientus reikia gydyti taip, kaip kliniškai nurodyta. Visiškai išnykus TMA požymiams, gydytojai ir pacientai ar jų globėjai kiekvienu atveju individualiai turi apsvarstyti profilaktinio gydymo Hemlibra atnaujinimo naudos ir rizikos santykį. Jeigu profilaktinį gydymą Hemlibra vartojančiam pacientui reikia skirti krešėjimo sistemą „apeinančiųjų preparatų“, reikia vadovautis toliau pateikiamomis „apeinančiųjų preparatų“ dozavimo rekomendacijomis.

Reikia laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems yra didelė TMA pasireišimo rizika (pvz., kuriems anamnezėje anksčiau buvo pasireiškusi TMA arba kurių šeimos nariams buvo TMA), taip pat tuos, kurie kartu vartoja vaistinių preparatų, žinomai didinančių TMA išsivystymo riziką (pvz., ciklosporino, chinino, takrolimuzo).

Su Hemlibra ir aPKK vartojimu susijusi tromboembolija

Klinikinio tyrimo metu nustatyta sunkių trombozių atvejų pacientams, kuriems buvo skirtas profilaktinis gydymas Hemlibra, kai taip pat 24 valandas ar ilgiau buvo skirtas vidutiniškai > 100 V/kg/24 val. kumuliacinis aPKK kiekis (žr. 4.8 skyrių). Nė vienu atveju neprireikė skirti gydymo antikoagulantais. Per vieną mėnesį po aPKK vartojimo nutraukimo visam laikui ir laikino Hemlibra vartojimo nutraukimo nustatyta trombozių reiškinių pagerėjimo ar išnykimo duomenų (žr. 4.8 skyrių). Vienam pacientui gydymas Hemlibra buvo atnaujintas išnykus trombozės reiškiniams, ir šis pacientas buvo toliau saugiai gydomas.

Pacientų, kuriems skiriamas profilaktinis gydymas Hemlibra ir kuriems paskiriamas aPKK, būklę reikia stebėti dėl galimo tromboembolijos pasireišimo. Gydytojas turi nedelsiant visam laikui

nutraukti aPKK vartojimą ir laikinai nutraukti gydymą Hemlibra, jeigu pacientui pasireiškia klinikinių simptomų, nustatoma vaizdinių tyrimų ir (arba) laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių, būdingų trombozėms; pacientus reikia gydyti taip, kaip kliniškai nurodyta. Visiškai išnykus trombozės požymiams, gydytojai ir pacientai ar jų globėjai kiekvienu atveju individualiai turi apsvarstyti profilaktinio gydymo Hemlibra atnaujinimo naudos ir rizikos santykį. Jeigu profilaktinį gydymą Hemlibra vartojančiam pacientui reikia skirti krešėjimo sistemą „apeinančiųjų preparatų“, reikia vadovautis toliau pateikiamomis „apeinančiųjų preparatų“ dozavimo rekomendacijomis.

„Apeinančiųjų preparatų“ vartojimo rekomendacijos pacientams, kuriems skiriamas profilaktinis gydymas Hemlibra

Krešėjimo sistemą „apeinančiųjų preparatų“ vartojimą reikia nutraukti parą prieš pradėdant gydymą Hemlibra.

Gydytojai su visais pacientais ir (arba) jų globėjais turi aptarti tikslią „apeinančiųjų preparatų“ dozę ir jų vartojimo schemą, jei jų prireikia vartoti skiriant profilaktinį gydymą Hemlibra.

Hemlibra vartojimas didina paciento krešėjimo funkcijos pajėgumą. Todėl gali reikėti skirti mažesnę „apeinančiųjų preparatų“ dozę nei buvo vartota iki pradėdant profilaktinį gydymą Hemlibra.

„Apeinančiųjų preparatų“ dozė ir jų vartojimo trukmė priklausys nuo kraujavimo lokalizacijos ir jo masto bei nuo klinikinės paciento būklės. Reikia vengti vartoti aPKK, nebent nėra kitų gydymo galimybių ar pasirinkimo. Jeigu profilaktinį gydymą Hemlibra vartojančiam pacientui reikia skirti aPKK, pradinę jo dozę neturi viršyti 50 V/kg, kartu rekomenduojama stebėti laboratorinių tyrimų rodiklius (įskaitant, tačiau neapsiribojant šiais nurodytais: inkstų funkcijos, trombocitų funkcijos rodiklius ir tyrimus dėl trombozės). Jeigu kraujavimo nepavyksta kontroliuoti skiriant pradinę iki 50 V/kg aPKK dozę, reikia skirti papildomas aPKK dozes remiantis gydymo gairėmis ar prižiūrint sveikatos priežiūros specialistams bei prieš kartotinių dozių skyrimą apsvarstant laboratorinių tyrimų rodiklių stebėjimo galimybę siekiant nustatyti TMA ar tromboembolijų diagnozes ir tikrinant kraujavimo reiškinius. Bendroji aPKK dozė neturi viršyti 100 V/kg per pirmąsias 24 gydymo valandas. Gydantis gydytojas, svarstydamas skirti didesnę nei maksimali 100 V/kg aPKK dozę per pirmąsias 24 gydymo valandas, privalo atidžiai įvertinti TMA ir tromboembolijų pasireiškimo riziką bei ją palyginti su galima kraujavimo rizika.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo skirtas profilaktinis gydymas Hemlibra ir kuriems buvo paskirta vien rFVIIa, nebuvo nustatyta nė vieno TMA ar trombozių atvejo.

„Apeinančiųjų preparatų“ dozavimo rekomendacijų reikia laikytis bent 6 mėnesius po profilaktinio gydymo Hemlibra nutraukimo (žr. 5.2 skyrių).

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu nedažnai nustatyta neutralizuojančiųjų antikūnų prieš emicizumabą atsiradimo atvejų kartu su mažėjančia emicizumabo koncentracija ir dėl to pasireiškiančiu veiksmingumo praradimu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Pacientus su klinikiniais veiksmingumo praradimo požymiais (pvz., padažnėjus stipraus kraujavimo atvejų) reikia nedelsiant ištirti, siekiant įvertinti šio reiškinio etiologiją, o įtarus neutralizuojančiųjų antikūnų prieš emicizumabą buvimą reikia apsvarstyti kitokio gydymo galimybę.

Emicizumabo poveikis krešėjimo tyrimų rodmenims

Emicizumabas atstato trūkstanto aktyvinto VIII faktoriaus (FVIIIa) tenazės kofaktoriaus aktyvumą. Laboratoriniai krešėjimo tyrimai, pagrįsti vidine krešėjimo sistema, įskaitant aktyvintą krešėjimo laiką (AKL), dalinį aktyvintą tromboplastino laiką (DATL), matuoja bendrąjį krešėjimo laiką, įskaitant

laiką, reikalingą FVIII aktyvinti į FVIIIa iki trombino. Vartojant emicizumabo tokie vidinė krešėjimo sistema pagrįsti tyrimai parodys per daug sutrumpėjusius krešėjimo laiko rezultatus, kai nereikia aktyvinimo trombinu. Per daug sutrumpėjęs vidinės krešėjimo sistemos laikas sutrikdys visus DATL pagrįstus vieno faktoriaus aktyvumo (pavyzdžiui, FVIII aktyvumo vieno etapo tyrimo) rodmenis (žr. 1 lentelę 4.4 skyriuje). Tačiau vieno faktoriaus aktyvumo tyrimai, pagrįsti chromogeniniais ar imuniniais metodais, nebus veikiami emicizumabo vartojimo, todėl šiuos tyrimus galima atlikti siekiant gydymo metu įvertinti krešėjimo rodmenis, atsižvelgiant į toliau pateiktą specifinę informaciją apie FVIII aktyvumo chromogeninius tyrimus.

Chromogeniniai FVIII aktyvumo mėginiai gali būti gaminami naudojant žmogaus arba jaučių krešėjimo baltymus. Mėginiai, kurių sudėtyje yra žmogaus krešėjimo faktorių, yra veikiami emicizumabo, todėl gali pervertinti emicizumabo klinikinį hemostazinį poveikį. Priešingai, tie mėginiai, kurių sudėtyje yra jaučių krešėjimo faktorių, nėra jautrūs emicizumabo poveikiui (neveikiami jo aktyvumo), todėl gali būti atliekami siekiant stebėti endogeninio ar infuzuoto FVIII aktyvumą ar matuoti anti-FVIII inhibitorių titrus.

Emicizumabas išlieka aktyvus organizme susidarius FVIII inhibitorių, todėl skiriant emicizumabo bus nustatomi klaidingai neigiami krešėjimo pagrįstų FVIII funkcinio slopinimo *Bethesda* tyrimų rodmenys. Priešingai, chromogeninis *Bethesda* tyrimas, atliekamas chromogeniniu metodu su jaučių baltymais ir matuojantis FVIII aktyvumą, yra nejautrus emicizumabo poveikiui, todėl gali būti atliekamas.

Šie du farmakodinaminiai žymenys neatspindi tikrojo hemostazinio emicizumabo poveikio *in vivo* (DATL yra per daug sutrumpėjęs, o nustatytas FVIII aktyvumas gali būti pervertinamas), tačiau santykinai parodo prokoaguliacinį emicizumabo poveikį.

Apibendrinant, pacientams, kuriems skiriamas gydymas Hemlibra, negalima remtis vidinės hemostazės sistemos krešėjimo laboratorinių tyrimų rezultatais, siekiant stebėti Hemlibra poveikį, nustatyti pakaitinių faktorių ar antikoaguliantų dozavimą arba matuoti FVIII inhibitorių titrus. Reikia laikytis atsargumo, jeigu naudojami vidinės hemostazės sistemos krešėjimo laboratoriniai tyrimai, kadangi neteisinga jų rezultatų interpretacija gali lemti nepakankamą pacientų, kuriems pasireiškia kraujavimo epizodų, gydymą, todėl gali pasireikšti sunkus ar gyvybei pavojingas kraujavimas.

Laboratoriniai tyrimai, kurių rodmenims emicizumabo vartojimas daro įtaką arba įtakos nedaro, nurodyti toliau 1 lentelėje. Dėl ilgo vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodo, jo įtaka krešėjimo tyrimų rodmenims gali išlikti iki 6 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo (žr. 5.2 skyrių).

1 lentelė. Krešėjimo tyrimų rodmenys, kuriems emicizumabo vartojimas daro įtaką arba jos nedaro

Rodmenys, kuriems daro įtaką emicizumabas	Rodmenys, kuriems emicizumabas įtakos nedaro
<ul style="list-style-type: none"> - Dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL) - <i>Bethesda</i> tyrimai (pagrįsti krešėjimu) FVIII inhibitorių titrams nustatyti - DATL pagrįsti vieno faktoriaus aktyvumo vieno etapo tyrimai - DATL pagrįstas aktyvintojo C baltymo rezistentiškumas (ACB-R) - Aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Bethesda</i> tyrimai (jaučių chromogeniniai metodai) FVIII inhibitorių titrams nustatyti - Trombino laikas (TL) - Protrombino laiku (PL) pagrįsti vieno faktoriaus aktyvumo vieno etapo tyrimai - Chromogeniniu metodu pagrįstas vieno faktoriaus (kito nei FVIII) aktyvumo tyrimai¹ - Imuniniais metodais pagrįsti tyrimai (pvz., ELISA, turbidimetriniai metodai) - Genetiniai krešėjimo faktorių (pvz., V Leideno faktoriaus, protrombino 20210) tyrimai

¹Svarbi informacija apie FVIII aktyvumo chromogeninius tyrimus pateikta 4.4 skyriuje.

Vaikų populiacija

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą jaunesniems kaip 1 metų amžiaus vaikams nėra. Naujagimiams ir kūdikiams besivystanti hemostazės sistema yra dinamiška ir bręstanti, todėl šiems pacientams vertinant vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį, įskaitant galimą trombozės (pvz., su centrinės venos kateteriu susijusios trombozės) riziką, reikia atsižvelgti į santykinę prokoaguliacinių ir antikoaguliacinių baltymų koncentracijas.

Mokomoji medžiaga

Visi gydytojai, kurie, kaip tikimasi, paskirs, leis Hemlibra arba prižiūrės jo vartojimą, turi užtikrinti, kad gavo gydytojams skirtą mokomąją medžiagą ir su ja susipažino. Sveikatos priežiūros specialistai pacientui ir jo globėjams turi paaiškinti ir su jais aptarti gydymo Hemlibra naudą bei riziką ir užtikrinti, kad būtų duota paciento kortelė bei paciento ar jo globėjo vadovas. Pacientui ar jo globėjui reikia nurodyti visada su savimi turėti paciento kortelę ir ją parodyti visiems sveikatos priežiūros specialistams, su kuriais konsultuojamasi. Laboratorinės medicinos specialistai turi užtikrinti, kad gavo laboratorinės medicinos specialisto mokomąją medžiagą ir su ja susipažino.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių ar gerai kontroliuojamų emicizumabo sąveikos tyrimų neatlikta.

Klinikinė patirtis rodo, kad turėtų pasireikšti vaistinio preparato sąveika tarp emicizumabo ir aPKK (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Remiantis ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad vartojant emicizumabo galima rFVIIa ar FVIII nulemta hiperkoaguliacinė būklė. Emicizumabas didina krešėjimo sistemos aktyvumą, todėl rFVIIa ar FVIII dozė, kurios reikia norint užtikrinti hemostazę, gali būti mažesnė nei dozė, kuri skiriama nevartojant profilaktinio gydymo Hemlibra.

Pasireiškus trombozinių komplikacijų, gydytojas turi apgalvoti rFVIIa ar FVIII vartojimo nutraukimą ir profilaktinio gydymo Hemlibra pertraukimą, jei kliniškai reikalinga. Tolesnis gydymas turi būti pritaikytas pagal individualias kliniškes aplinkybes.

- Sprendimas dėl dozės keitimo turi būti pagrįstas atsižvelgiant į vaistinių preparatų pusinės eliminacijos periodą, tiksliau sakant, emicizumabo vartojimo nutraukimas gali neduoti greito rezultato.
- Krešėjimo sistemos stebėjimas naudojant FVIII aktyvumo chromogeninius tyrimus gali padėti nuspręsti dėl koaguliacijos faktorių skyrimo, taip pat gali būti vertinamas trombofilinių savybių tyrimas.

Patirties apie antifibrinolitikų skyrimą kartu su aPKK ar rFVIIa pacientams, kurie vartoja profilaktinį gydymą Hemlibra, yra nedaug. Tačiau kai emicizumabo vartojantiems pacientams skiriama sisteminio poveikio antifibrinolitikų kartu su aPKK ar rFVIIa, reikia įvertinti trombozės reiškinių pasireiškimo tikimybę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Hemlibra vartojančios vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar bent 6 mėnesius nuo Hemlibra vartojimo nutraukimo (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumas

Klinikinių emicizumabo vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta. Hemlibra poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta. Nėra žinoma, ar nėštumo metu vartojamas emicizumabas gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui ar daryti įtaką reprodukcinei funkcijai. Nėštumo metu Hemlibra galima

vartoti tik tuomet, kai galima naudoti moteriai viršija galimą riziką vaisiui, atsižvelgiant į tai, kad nėštumo metu ir po gimdymo padidėja trombozių rizika bei kad keletas nėštumo komplikacijų yra susijusios su padidėjusia diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos (DIK) rizika.

Žindymas

Nežinoma, ar emicizumabas išsiskiria į motinos pieną. Nebuvo atlikta tyrimų, siekiant įvertinti emicizumabo vartojimo įtaką pieno gaminimuisi ar vaistinio preparato išsiskyrimui į motinos pieną. Žinoma, kad žmogaus IgG aptinkama motinos piene. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Hemlibra.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui neturima. Taigi, emicizumabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Hemlibra gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrieji Hemlibra saugumo savybių duomenys pagrįsti klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta informacija. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), nustatytos Hemlibra klinikinių tyrimų metu, buvo trombozinė mikroangiopatija (TMA) ir trombozės reiškiniai, įskaitant akytojo ančio (*sinus cavernosus*) trombozę ir paviršinių venų trombozę kartu su odos nekroze (žr. toliau ir 4.4 skyrių).

Dažniausiai pasireiškusios NRV, kurių nustatyta $\geq 10\%$ pacientų, vartojusių bent vieną Hemlibra dozę, buvo: injekcijos vietos reakcijos (19,4%), artralgija (14,2%) ir galvos skausmas (14,0%).

Iš viso trys pacientai (0,7%), kuriems klinikinių tyrimų metu buvo skiriamas profilaktinis gydymas Hemlibra, nutraukė šio vaistinio preparato vartojimą dėl pasireiškusių NRV, o būtent nustatytų TMA, odos nekrozės kartu su paviršinių venų tromboflebitu ir galvos skausmo atvejų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) duomenys pagrįsti po vaistinio preparato pateikimo į rinką ir apibendrinta penkių III fazės klinikinių tyrimų (suaugusiųjų ir paauglių tyrimų [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 ir BO39182 – HAVEN 4], visų amžiaus grupių tyrimo [BO41423 – HAVEN 6] bei vaikų tyrimo [BH29992 – HAVEN 2]) metu gauta informacija; šiuose tyrimuose dalyvavo iš viso 444 pacientai, sirgę hemofilija A. Šiems pacientams įprastiniam profilaktiniam gydymui buvo skirta bent viena Hemlibra dozė (žr. 5.1 skyrių). Trys šimtai septyni klinikiniuose tyrimuose dalyvavę pacientai (69,1%) buvo suaugę (iš jų dvi buvo moteriškosios lyties), 61 (13,7%) buvo paauglys (nuo ≥ 12 iki < 18 metų), 71 (16,0%) buvo vaikas (nuo ≥ 2 iki < 12 metų), penki (1,1%) buvo kūdikiai ir maži vaikai (nuo 1 mėnesio iki < 2 metų). Visuose tyrimuose ekspozicijos vaistiniu preparatu trukmės mediana buvo 32 savaitės (svyravo nuo 0,1 savaitės iki 94,3 savaitės).

III fazės klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką pasireiškusios NRV išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases (žr. 2 lentelę). Kiekvienos NRV atitinkamas pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai

reti (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka apibendrintais Hemlibra klinikinių tyrimų (HAVEN) metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautais duomenimis

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujamos reakcijos (MedDRA klasifikacijos pirmenybiniai terminai)	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombozinė mikroangiopatija	Nedažni
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažni
Kraujagyslių sutrikimai	Paviršinių venų tromboflebitas	Nedažni
	Akytojo ančio trombozė ^a	Nedažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos nekrozė	Nedažni
	Angioneurozinė edema	Nedažni
	Dilgėlinė	Dažni
	Išbėrimas	Dažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Labai dažni
	Mialgija	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija	Labai dažni
	Karščiavimas	Dažni
	Atsako į gydymą sumažėjimas ^b	Nedažni
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažni

^a Akytojo ančio trombozės atveju kraujagyslių sutrikimai yra antraeilė organų sistemų klasė (OSK).

^b Veiksmingumo praradimas (atsako į gydymą sumažėjimas), kuris pasireiškia kaip padažnę stipraus kraujavimo atvejai, buvo nustatytas, kai buvo aptikta neutralizuojančiųjų antikūnų prieš emicizumabą kartu su mažėjančia emicizumabo koncentracija (žr. toliau „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ bei 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Trombozinė mikroangiopatija

Apibendrintais III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, TMA atvejų buvo nustatyta mažiau kaip 1 % pacientų (3 iš 444) ir 9,7 % pacientų (3 iš 31), kuriems buvo skirta bent viena aPKK dozė juos gydant emicizumabu. Visi 3 TMA atvejai pasireiškė tuomet, kai gydymo laikotarpiu 24 valandas ar ilgiau buvo skirtas vidutiniškai > 100 V/kg/24 val. kumuliacinis aPKK kiekis (žr. 4.4 skyrių). Pacientams pasireiškė trombocitopenija, mikroangiopatinė hemolizinė anemija ir ūminė inkstų pažeida, nenustačius ryškaus ADAMTS13 aktyvumo sumažėjimo. Vienas pacientas atnaujino Hemlibra vartojimą išnykus TMA ir šis reiškinys nepasikartojė.

Trombozės reiškiniai

Apibendrintais III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, sunkių trombozės atvejų buvo nustatyta mažiau kaip 1 % pacientų (2 iš 444) ir 6,5 % pacientų (2 iš 31), kuriems buvo skirta bent viena aPKK dozė juos gydant emicizumabu. Abu sunkių trombozių atvejai pasireiškė tuomet, kai gydymo laikotarpiu 24 valandas ar ilgiau buvo skirtas vidutiniškai > 100 V/kg/24 val. kumuliacinis aPKK kiekis. Vienas pacientas atnaujino Hemlibra vartojimą išnykus trombozei ir šis reiškinys nepasikartojė (žr. 4.4 skyrių).

Pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu skirtų emicizumabo ir aPKK sąveikos apibūdinimas

Pacientams, kuriems buvo skiriamas profilaktinis gydymas Hemlibra, buvo 82 gydymo aPKK* atvejai, iš kurių aštuoniais atvejais (10 %) 24 valandas ar ilgiau buvo skirtas vidutiniškai > 100 V/kg/24 val. kumuliacinis aPKK kiekis; dviem atvejais iš šių aštuonių pasireiškė trombozės reiškiniai, o trimis atvejais iš šių aštuonių pasireiškė TMA (žr. 3 lentelę). Nė vienas TMA ar

trombozės reiškinys nebuvo siejamas su likusiais gydymo aPKK atvejais. Iš visų gydymo aPKK atvejų, 68 % atvejų buvo skirta tik viena < 100 V/kg infuzija.

3 lentelė. Gydymo aPKK apibūdinimas* apibendrintais III fazės klinikinių tyrimų metu gautais duomenimis

Gydymo aPKK trukmė	Vidutinis kumuliacinis aPKK kiekis per 24 valandas (V/kg/24 val.)		
	<50	50–100	>100
< 24 valandos	9	47	13
24–48 valandos	0	3	1 ^b
> 48 valandos	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Gydymo aPKK atvejis apibrėžiamas kaip dėl bet kokios priežasties pacientui paskirtos visos aPKK dozės, kol susidarė 36 valandų pertrauka neskiriant gydymo. Tai apėmė visus gydymo aPKK paskyrimo atvejus, išskyrus tuos, kai gydymas buvo paskirtas per pirmąsias 7 dienas arba kai gydymas buvo paskirtas praėjus 30 dienų po Hemlibra nutraukimo.

^a Trombozinė mikroangiopatija

^b Trombozės atvejis

Injekcijos vietos reakcijos

Injekcijos vietos reakcijų (IVR) atvejų apibendrintais III fazės klinikinių tyrimų duomenimis buvo nustatoma labai dažnai (19,4 %). Visos Hemlibra klinikinių tyrimų metu pastebėtos IVR buvo įvertintos kaip nesunkios ir lengvos ar vidutinio intensyvumo, o 94,9 % jų išnyko neskiriant jokio gydymo. Dažniausiai pasireiškę IVR simptomai buvo injekcijos vietos eritema (10,6 %), injekcijos vietos skausmas (4,1 %), injekcijos vietos niežėjimas (2,9 %) ir injekcijos vietos patinimas (2,7 %).

Imunogeniškumas

Apibendrintais Hemlibra III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, neutralizuojančiųjų antikūnų prieš emicizumabą susidarymas, susijęs su mažėjančia emicizumabo koncentracija, buvo nedažnas reiškinys (žr. 5.1 skyrių). Vienam pacientui, kuriam atsirado neutralizuojančiųjų antikūnų prieš emicizumabą ir buvo nustatyta mažėjanti emicizumabo koncentracija, praėjus penkioms savaitėms nuo gydymo pradžios buvo nustatytas vaistinio preparato veiksmingumo praradimas (pasireiškė stiprus kraujavimas); vėliau šiam pacientui gydymas Hemlibra buvo nutrauktas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija

Tyrimuose dalyvavusių vaikų populiaciją sudarė iš viso 137 pacientai, iš kurių 5 (3,6 %) buvo kūdikiai ir maži vaikai (nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 2 metų amžiaus), 71 (51,8 %) buvo vaikas (nuo 2 iki mažiau kaip 12 metų amžiaus) ir 61 (44,5 %) buvo paauglys (nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus). Hemlibra saugumo duomenų pobūdis kūdikiams, vaikams, paaugliams bei suaugusiesiems buvo iš esmės panašus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirties apie Hemlibra perdozavimo atvejus yra nedaug.

Simptomai

Atsitiktinio perdozavimo atveju gali pasireikšti hiperkoaguliacija.

Stebėjimas perdozavus

Atsitiktinai vaistinio preparato perdozavę pacientai turi nedelsdami kreiptis į gydytoją, o jų būklę reikia atidžiai stebėti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo kraujavimo, kiti sisteminio poveikio kraujavimą stabdantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – B02BX06

Veikimo mechanizmas

Emicizumabas yra humanizuotas monokloninis modifikuoto imunoglobulino G4 (IgG4) antikūnas su dviem sritims specifine antikūno struktūra.

Emicizumabas jungiasi su aktyvintu IX faktorium ir X faktorium ir tokiu būdu atkuria sutrikusią FVIIIa funkciją, kurios reikia veiksmingai hemostazės sistemai.

Emicizumabas struktūriškai nesusijęs ir jo seka nėra panaši į FVIII struktūrą, todėl jis neskatinama ar nestiprina tiesioginių FVIII inhibitorių susidarymo.

Farmakodinamika

Profilaktinis gydymas Hemlibra sutrumpina DATL ir padidina FVIII aktyvumą (nustatoma chromogeniniu žmogaus krešėjimo faktorių tyrimo metodu). Šie du farmakodinaminiai žymenys neatspindi tikrojo hemostazinio emicizumabo poveikio *in vivo* (DATL būna per daug sutrumpėjęs, o nustatytasis FVIII aktyvumas gali būti pervertintas), tačiau tai yra santykinis prokoaguliacinio emicizumabo poveikio rodmuo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Hemlibra veiksmingumas įprastinei kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga hemofilija A, buvo įvertintas atlikus penkis klinikinius tyrimus (tris tyrimus su hemofilija A sergusiais suaugusiais ir paaugliais, kai pacientams buvo nustatyta FVIII inhibitorių arba jų nebuvo nustatyta [HAVEN 1, HAVEN 3 ir HAVEN 4], vieną tyrimą su hemofilija A sergusiais vaikais, kuriems buvo nustatyta FVIII inhibitorių [HAVEN 2] ir vieną tyrimą su visų amžiaus grupių pacientais, sergusiais lengva ar vidutinio sunkumo hemofilija A, kai nebuvo nustatyta FVIII inhibitorių [HAVEN 6]).

Klinikiniai tyrimai su hemofilija A sergusiais suaugusiais ir paaugliais, kuriems buvo nustatyta FVIII inhibitorių arba jų nebuvo nustatyta

Hemofilija A sergantys pacientai (≥ 12 metų amžiaus ir sveriantys > 40 kg), kuriems nenustatyta FVIII inhibitorių (BH30071 – HAVEN 3 tyrimas)

HAVEN 3 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, atvirasis, III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo sunkia hemofilija A sergantys 152 suaugę ar paaugliai vyriškosios lyties pacientai (≥ 12 metų amžiaus ir svėrę > 40 kg); pacientams nebuvo nustatyta FVIII inhibitorių, o anksčiau jiems buvo skirtas epizodinis („pagal poreikį“) ar profilaktinis gydymas FVIII. Šiems pacientams po oda buvo leidžiama Hemlibra, skiriant 3 mg/kg dozę kartą per savaitę pirmąsias keturias savaites, o vėliau skiriant po 1,5 mg/kg kartą per savaitę (A ir D tiriamosiose grupėse) arba po 3 mg/kg kas antrą savaitę

(B grupėje), arba profilaktinis gydymas nebuvo skirtas (C grupėje). Į C grupę įtrauktiems pacientams galėjo būti pradėtas skirti Hemlibra (po 3 mg/kg kas antrą savaitę) po to, kai jie baigė dalyvavimą bent 24 savaitės trukmės tyrimo etape be profilaktinio gydymo. A ir B grupėse po 24 savaitių buvo leidžiama didinti vaisto dozę iki po 3 mg/kg kartą per savaitę tiems pacientams, kuriems pasireiškė du ar daugiau reikšmingų kraujavimų (t. y., spontaninių ir kliniškai reikšmingų kraujavimų, kurių nustatyta nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai). D grupės pacientams buvo leidžiama didinti vaisto dozę po antrojo reikšmingo kraujavimo. Pagrindinės duomenų analizės metu penki pacientai buvo patyrę savo palaikomosios dozės padidinimą.

Aštuoniasdešimt devyni pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas epizodinis („pagal poreikį“) gydymas FVIII, atsitiktine tvarka santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirtas gydymas Hemlibra kartą per savaitę (A grupė; N = 36), arba kas antrą savaitę (B grupė; N = 35) arba profilaktinis gydymas nebuvo skirtas (C grupė; N = 18). Pacientai buvo stratifikuojami pagal per paskutiniąsias 24 savaites pasireiškusių kraujavimo atvejų dažnį (< 9 arba ≥ 9 kraujavimai). Šešiasdešimt trys pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas profilaktinis gydymas FVIII, buvo įtraukti į D grupę ir jiems buvo skiriamas Hemlibra (po 1,5 mg/kg kartą per savaitę).

Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti profilaktinio gydymo Hemlibra, skiriamo kartą per savaitę (A grupė) arba kas antrą savaitę (B grupė) veiksmingumą pacientams, kuriems anksčiau epizodiškai buvo skirtas gydymas FVIII, bei jį palyginti su pacientais, kuriems profilaktinis gydymas nebuvo skirtas (C grupė); šis tikslas vertintas pagal pasireiškusių kraujavimų, kuriems prirėkė skirti gydymą krešėjimo faktoriais, skaičių (žr. 4 lentelę). Kiti tyrimo tikslai buvo tokie: palyginti profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumą atsitiktinai sudarytose A ar B grupėse ir C grupėje, mažinant visų kraujavimų, spontaninių kraujavimų, kraujavimų į sąnarius bei kraujavimų į tikslinius sąnarius pasireiškimo dažnį (žr. 4 lentelę), o taip pat įvertinti pacientų gydymo pasirinkimą, naudojant pasirinkimo pirmenybių apklausą.

Profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumas taip pat buvo palygintas su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu FVIII (D grupė) pacientams, kurie prieš įtraukiant į šį tyrimą anksčiau dalyvavo neintervenciniame tyrime (žr. 5 lentelę). Duomenų palyginimui buvo įtraukiami tik tie pacientai, kurie anksčiau dalyvavo neintervenciniame tyrime, kadangi buvo renkami tokie pat kraujavimo atvejų ir gydymo duomenys, kaip ir HAVEN 3 tyrimo metu.

Šis neintervencinis tyrimas buvo stebėjimo tyrimas, kurio svarbiausias tikslas buvo surinkti išsamius klinikinius duomenis apie kraujavimo epizodų pasireiškimą ir vaistinių preparatų nuo hemofilijos vartojimą pacientams, kurie serga hemofilija A ir kurie nedalyvavo intervenciniuose tyrimuose.

Hemofilija A sergantys pacientai (≥ 12 metų amžiaus), kuriems nustatoma FVIII inhibitorių (BH29884 – HAVEN 1 tyrimas)

HAVEN 1 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, atvirasis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 109 vyriškosios lyties paaugliai ir suaugusieji (≥ 12 metų amžiaus). Šie pacientai sirgo hemofilija A, jiems buvo nustatyta FVIII inhibitorių, o anksčiau jiems buvo skirtas epizodinis ar profilaktinis gydymas krešėjimo sistemą „apeinančiais preparatais“ (aPKK ir rFVIIa). Tyrimo metu daliai pacientų buvo paskirtas profilaktinis gydymas Hemlibra kassavaitinėmis dozėmis (A, C ir D tiriamosios grupės) – skiriant po 3 mg/kg dozę kartą per savaitę keturias savaites, o vėliau po 1,5 mg/kg dozę kartą per savaitę; tuo tarpu B tiriamosios grupės pacientams profilaktinis gydymas nebuvo skiriamas. Į B grupę įtrauktiems pacientams galėjo būti pradėtas skirti profilaktinis gydymas Hemlibra po to, kai jie baigė dalyvavimą bent 24 savaitės trukmės tyrimo etape be profilaktinio gydymo. Tyrimo metu po 24 savaitių trukmės profilaktinio gydymo Hemlibra buvo leidžiama didinti dozę iki 3 mg/kg kartą per savaitę tiems pacientams, kuriems pasireiškė du ar daugiau reikšmingų kraujavimų (t. y., pasireiškė spontaninių ir patvirtintų kliniškai reikšmingų kraujavimo atvejų, kurių nustatyta nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai). Pagrindinės duomenų analizės atlikimo metu du pacientai buvo patyrę dozės padidinimą iki palaikomosios 3 mg/kg kartą per savaitę dozės.

Penkiasdešimt trys pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas epizodinis gydymas („pagal poreikį“) „apeinančiais preparatais“, buvo atsitiktine tvarka santykiu 2:1 suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo paskirtas arba profilaktinis gydymas Hemlibra (A grupė), arba profilaktinis gydymas nebuvo

skiriamas (B grupė); pacientai taip pat buvo stratifikuojami pagal per paskutiniąsias 24 savaites pasireiškusių kraujavimo atvejų dažnį (< 9 arba ≥ 9).

Keturiasdešimt devyni pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas profilaktinis gydymas „apeinančiais preparatais“, buvo įtraukti į C grupę ir jiems buvo paskirtas profilaktinis gydymas Hemlibra. Septyni pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas epizodinis gydymas („pagal poreikį“) „apeinančiais preparatais“ ir kurie anksčiau dalyvavo neintervenciniame tyrime, tačiau kurie negalėjo būti įtraukti į HAVEN 1 tyrimą sudarant A ir B tiriamąsias grupes, buvo įtraukti į D grupę ir jiems taip pat buvo paskirtas profilaktinis gydymas Hemlibra.

Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti kas savaitę skiriamo profilaktinio gydymo Hemlibra poveikį, lyginant su profilaktikos neskyrimu, pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas epizodinis gydymas („pagal poreikį“) „apeinančiais preparatais“ (t. y., palyginti veiksmingumą A ir B tiriamosiose grupėse), vertinant kraujavimo atvejų, kai prireikė gydymo krešėjimo faktoriais, pasireiškimo skaičių tyrimo laikotarpiu (mažiausiai per 24 savaites arba iki dalyvavimo tyrime nutraukimo) (žr. 6 lentelę). Kiti antriniai tyrimo tikslai buvo palyginti atsitiktinai sudarytose A ir B tiriamosiose grupėse kas savaitę skiriamo profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumo duomenis mažinant visų kraujavimų, spontaninių kraujavimų, kraujavimų į sąnarius ir kraujavimų į tikslinius sąnarius atvejų skaičių (žr. 6 lentelę), o taip pat vertinant su pacientų sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. *health-related quality of life* – *HRQoL*) ir sveikatos būklės klausimynus (žr. 10 ir 11 lenteles). Vidutinė ekspozicijos trukmė (SN) visiems tyrime dalyvavusiems pacientams buvo 21,38 savaitės (12,01). Vertinant kiekvieną tiriamąją grupę atskirai, vidutinė ekspozicijos trukmė (SN) A grupėje buvo 28,86 savaitės (8,37), B grupėje – 8,79 savaitės (3,62), C grupėje – 21,56 savaitės (11,85), o D grupėje – 7,08 savaitės (3,89). Vienas A grupės pacientas nutraukė dalyvavimą tyrime prieš paskiriant Hemlibra.

Tyrimo metu taip pat buvo vertinamas kas savaitę skiriamo profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumas, lyginant su anksčiau skirtais epizodiniu (pagal poreikį) ir profilaktiniu gydymu „apeinančiais preparatais“ (atlikti atskiri palyginimai), pacientams, kurie prieš įtraukiant į tyrimą anksčiau dalyvavo neintervenciniame tyrime (atitinkamai A ir C tiriamosios grupės) (žr. 7 lentelę).

Hemofilija A sergantys pacientai (≥ 12 metų amžiaus), kuriems buvo nustatyta FVIII inhibitorių arba šių inhibitorių nebuvo nustatyta (BO39182 – HAVEN 4 tyrimas)

Hemlibra poveikis buvo įvertintas atlikus vienos šakos, daugiacentrį, III fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 41 suaugęs ar paauglys vyriškosios lyties pacientas (≥ 12 metų ir svėręs > 40 kg); pacientams buvo nustatyta hemofilija A su FVIII inhibitoriais arba sunki hemofilija A be FVIII inhibitorių, o anksčiau jiems buvo skirtas epizodinis („pagal poreikį“) ar profilaktinis gydymas „apeinančiais preparatais“ arba FVIII. Pacientams buvo paskirtas profilaktinis gydymas Hemlibra po 3 mg/kg kartą per savaitę keturias savaites, vėliau skiriant po 6 mg/kg kartą per keturias savaites.

Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti kartą per keturias savaites skiriamo profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumą, palaikant adekvačią kraujavimo kontrolę, remiantis gydytų kraujavimų rodmeniu. Kiti tyrimo tikslai buvo tokie: įvertinti klinikinį profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumą mažinant visų kraujavimų, gydytų spontaninių kraujavimų, gydytų kraujavimų į sąnarius ir gydytų kraujavimų į tikslinius sąnarius atvejų skaičių (žr. 8 lentelę). Taip pat įvertintas pacientų gydymo pasirinkimas, naudojant pasirinkimo pirmenybių apklausą.

Lengva ar vidutinio sunkumo hemofilija A sergantys pacientai (visų amžiaus grupių), kuriems nebuvo nustatyta FVIII inhibitorių (BO41423 – HAVEN 6 tyrimas)

HAVEN 6 tyrimas buvo daugiacentris, atvirasis, vienos grupės, III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 71 emicizumabu gydytas pacientas. Į tyrimą įtraukti visų amžiaus grupių pacientai, sirgę lengva (n = 20 [28,2 %]) ar vidutinio sunkumo (n = 51 [71,8 %]) hemofilija A, kuriems nebuvo nustatyta FVIII inhibitorių ir kuriems, tyrėjo vertinimu, reikėjo skirti profilaktinį gydymą. Daugelis pacientų buvo vyriškosios lyties (69 pacientai [97,2 %]), o 2 buvo moteriškosios lyties (2,8 %). Įtraukimo į tyrimą metu 34 pacientams (47,9 %) buvo skirtas epizodinis, o 37 pacientams (52,1 %)

buvo skirtas profilaktinis gydymas FVIII. Pacientams Hemlibra buvo leidžiamas po oda po 3 mg/kg dozę kartą per savaitę pirmąsias keturias savaites, o vėliau nuo 5-osios savaitės paciento pasirinkimu buvo skiriama viena iš toliau nurodytų palaikomojo gydymo schemų: po 1,5 mg/kg kartą per savaitę (n = 24 [33,8 %]), po 3 mg/kg kas dvi savaites (n = 39 [54,9 %]) arba po 6 mg/kg kas keturias savaites (n = 8 [11,3 %]). Po 24 savaičių buvo leidžiama didinti dozę iki 3 mg/kg kartą per savaitę tiems pacientams, kuriems pasireiškė du ar daugiau reikšmingų kraujavimų (t. y., pasireiškė spontaniųjų ir patvirtintų kliniškai reikšmingų kraujavimo atvejų, kurių nustatyta nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai). Tarpinės duomenų analizės atlikimo metu nė vienam pacientui neprireikė didinti palaikomojo gydymo dozės.

Pagrindinis šio tyrimo veiksmingumo vertinimo tikslas buvo įvertinti profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumą, remiantis kraujavimo atvejų, kai prireikė gydymo krešėjimo faktoriais, pasireiškimo skaičiumi tyrimo laikotarpiu (t. y., kraujavimų dažniu, kai prireikė skirti gydymą, žr. 9 lentelę). Kiti tikslai buvo siekis įvertinti profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumą, remiantis visų kraujavimų, spontaniųjų kraujavimų, kraujavimų į sąnarius ir kraujavimų į tikslinius sąnarius atvejų skaičiumi tyrimo laikotarpiu, o taip pat remiantis paciento praneštu HRQoL įvertinimu, naudojant Išsamų hemofilijos keliamų iššūkių klausimyną (angl. *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia – CATCH*).

Veiksmingumo rezultatai

HAVEN 3 tyrimas

Profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumo rezultatai, lyginant su tiriamųjų grupe, kuriai nebuvo skirtas profilaktinis gydymas, ir vertinant gydytų kraujavimų, visų kraujavimų, gydytų spontaniųjų kraujavimų, gydytų kraujavimų į sąnarius ir gydytų kraujavimų į tikslinius sąnarius atvejų dažnį, nurodyti 4 lentelėje.

4 lentelė. HAVEN 3 tyrimas: apskaičiuotasis kraujavimų dažnis per metus profilaktinį gydymą Hemlibra vartojusiųjų grupėje, lyginant su tais pacientais, kuriems nebuvo skirtas profilaktinis gydymas (≥ 12 metų amžiaus pacientai, kuriems nenustatyta FVIII inhibitorių)

Vertinamoji baigtis	C grupė: profilaktika neskirta (N = 18)	A grupė: Hemlibra 1,5 mg/kg kas savaitę (N = 36)	B grupė: Hemlibra 3 mg/kg kas 2 savaites (N = 35)
Kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą			
ABR (95 % PI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	NT	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
ABR mediana (IKR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Visi kraujavimai			
ABR (95 % PI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	NT	95 % (0,05 <0,0001	94 % (0,06), <0,0001

Vertinamoji baigtis	C grupė: profilaktika neskirta (N = 18)	A grupė: Hemlibra 1,5 mg/kg kas savaitę (N = 36)	B grupė: Hemlibra 3 mg/kg kas 2 savaites (N = 35)
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Spontaniai kraujavimai, kai prirėikė skirti gydymą			
ABR (95 % PI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	NT	94 % (0,06), <0,0001	98 % (0,02), <0,0001
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Kraujavimai į sąnarius, kai prirėikė skirti gydymą			
ABR (95 % PI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	NT	96 % (0,04), <0,0001	97 % (0,03), <0,0001
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Kraujavimai į tikslinius sąnarius, kai prirėikė skirti gydymą			
ABR (95 % PI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	NT	95 % (0,05), <0,0001	95 % (0,05), <0,0001
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
<p>Dažnių santykis ir pasikliautinis intervalas (PI) apskaičiuoti taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. <i>negative binomial regression</i> – NBR) modelį, o p reikšmė apskaičiuota taikant Stratifikuotą <i>Wald</i> testą, lyginant kraujavimo dažnio duomenis tarp nurodytų tiriamųjų grupių.</p> <p>C grupė: įtrauktas tik tas laikotarpis, kai nebuvo skirtas profilaktinis gydymas.</p> <p>Kraujavimo apibrėžimai adaptuoti, atsižvelgiant į ISTH kriterijus.</p> <p>Kraujavimas, kai prirėikė skirti gydymą, – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta FVIII.</p> <p>Visi kraujavimai – tai kraujavimų, kai buvo skirta FVIII, arba šių preparatų nebuvo skirta, atvejai.</p> <p>Tiems pacientams, kuriems dozė buvo padidinta, į analizę įtraukti duomenys tik iki to laiko, kai dozė nebuvo pradėta didinti.</p> <p>Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę.</p> <p>ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. <i>Annualised Bleed Rate</i>); DS – dažnių santykis; IKR – interkvartilų ribos, nuo 25-osios procentilės iki 75-osios procentilės; NT – netaikoma; PI – pasikliautinis intervalas.</p>			

HAVEN 3 klinikinio tyrimo metu atliekant tų pačių pacientų duomenų analizę buvo nustatyta, kad skiriant profilaktinį gydymą Hemlibra ir lyginant su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu FVIII neintervencinio tyrimo metu (duomenis surinkus iki įtraukimo į šį klinikinį tyrimą), pasiektas statistiškai reikšmingas ($p < 0,0001$) kraujavimų dažnio sumažėjimas (68 %), vertinant tuos kraujavimus, kai prirėikė skirti gydymą (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. HAVEN 3 tyrimas: apskaičiuotojo kraujavimų dažnio (kai prireikė skirti gydymą) per metus palyginimas tiems patiems pacientams, kuriems skirtas profilaktinis gydymas Hemlibra, lyginant su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu FVIII

Vertinamoji baigtis	D grupė neintervenciniame tyrime: ankstesnis profilaktinis gydymas FVIII (N = 48)	D grupė: Hemlibra 1,5 mg/kg dozė kas savaitę (N = 48)
Veiksmingumo laikotarpio mediana (savaitės)	30,1	33,7
Kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	68 % (0,32), <0,0001	
Pacientų dalis (%), kuriems nebuvo kraujavimų atvejų (95 % PI)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
ABR mediana (IKR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
<p>Dažnių santykis ir pasikliautinis intervalas (PI) apskaičiuoti taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. <i>negative binomial regression</i> – NBR) modelį, o p reikšmė apskaičiuota taikant Stratifikuotą <i>Wald</i> testą, lyginant ABR duomenis tarp nurodytų tiriamųjų šakų.</p> <p>Tų pačių pacientų, dalyvavusių neintervenciniame tyrime, palyginimo duomenys. Įtraukti tik tie pacientai, kurie dalyvavo neintervenciniame tyrime ir HAVEN 3 tyrime.</p> <p>Tiems pacientams, kuriems dozė buvo padidinta, į analizę įtraukti duomenys tik iki to laiko, kai dozė nebuvo pradėta didinti.</p> <p>Kraujavimas, kai prireikė skirti gydymą – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta FVIII.</p> <p>Kraujavimo apibrėžimai adaptuoti, atsižvelgiant į ISTH kriterijus.</p> <p>ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. <i>Annualised Bleed Rate</i>); DS – dažnių santykis; PI – pasikliautinis intervalas; IKR – interkvartilų ribos tarp 25-osios procentilės ir 75-osios procentilės.</p> <p>Nors skiriant profilaktinį gydymą emicizumabu pastebėtas geresnis gydymo režimo laikymasis, lyginant su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu FVIII, tačiau nebuvo nustatyta ABR rodmenų skirtumų pacientams, kurie suvartojo $\geq 80\%$ arba $< 80\%$ skirtų profilaktinio gydymo FVIII dozių pagal įprastines patvirtintų preparato informacinių dokumentų rekomendacijas (duomenis reikia interpretuoti atsargiai dėl nedidelio imties dydžio).</p> <p>Dėl trumpo FVIII pusinės eliminacijos periodo nesitikima, kad po preparato vartojimo nutraukimo galėtų būti stebimas tęstinis poveikis.</p> <p>Siekiant užtikrinti saugumą ir injekcijos sulieidimo technikos tinkamumą, gydytojui prižiūrint reikėjo suleisti tik pirmąsias penkias emicizumabo dozes. Panašiai kaip ir skiriant profilaktinį gydymą FVIII, visas kitas emicizumabo dozes buvo leidžiama susileisti patiems pacientams namuose.</p> <p>Visi pacientai buvo gydomi hemofilijos srityje patirties turinčių specialistų, kurie patvirtino, jog tinkamas profilaktinis gydymas FVIII buvo skiriamas visiems pacientams, kurie buvo įtraukti į preparatų poveikio tiems patiems pacientams palyginamuosius tyrimus, ir tokiu būdu užtikrinant, kad visuose centruose ir visiems pacientams buvo skiriamas lygiavertis įprastinis profilaktinis gydymas.</p>		

HAVEN 1 tyrimas

Profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumo rezultatai, lyginant su tiriamųjų grupe, kuriai nebuvo skirtas profilaktinis gydymas, ir vertinant gydytų kraujavimų, visų kraujavimų, gydytų spontaniųjų kraujavimų, gydytų kraujavimų į sąnarius ir gydytų kraujavimų į tikslinius sąnarius atvejų dažnį, nurodyti 6 lentelėje.

6 lentelė. HAVEN 1 tyrimas: apskaičiuotasis kraujavimų dažnis per metus profilaktinį gydymą Hemlibra vartojusiųjų grupėje, lyginant su tais pacientais, kuriems nebuvo skirtas profilaktinis gydymas (≥ 12 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo nustatyta FVIII inhibitorių)

Vertinamoji baigtis	B grupė: profilaktika neskirta	A grupė: 1,5 mg/kg Hemlibra dozė kas savaitę
	N = 18	N = 35
Kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	87 % (0,13), < 0,0001	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
ABR mediana (IKR)	18,8 (12,97;35,08)	0 (0; 3,73)
Visi kraujavimai		
ABR (95 % PI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	80 % (0,20), < 0,0001	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Spontaniniai kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	92 % (0,08), < 0,0001	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Kraujavimai į sąnarius, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	89 % (0,11), 0,0050	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Kraujavimai į tikslinius sąnarius, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	95 % (0,05), 0,0002	
% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo atvejų (95 % PI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Dažnių santykis ir pasikliautinis intervalas (PI) apskaičiuoti taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. <i>negative binomial regression</i> – NBR) modelį, o p reikšmė apskaičiuota taikant Stratifikuotą <i>Wald</i> testą, lyginant kraujavimo dažnio duomenis tarp nurodytų tiriamųjų grupių.</p> <p>B grupė: įtrauktas tik tas laikotarpis, kai nebuvo skirtas profilaktinis gydymas.</p> <p>Kraujavimo apibrėžimai adaptuoti, atsižvelgiant į ISTH kriterijus.</p> <p>Kraujavimas, kai prireikė skirti gydymą, – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta „apeinančiųjų preparatų“.</p> <p>Visi kraujavimai – tai kraujavimų, kai buvo skirta „apeinančiųjų preparatų“ arba šių preparatų nebuvo skirta, atvejai.</p> <p>Tiems pacientams, kuriems dozė buvo padidinta, į analizę įtraukti duomenys tik iki to laiko, kai dozė nebuvo pradėta didinti.</p> <p>Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę.</p> <p>ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. <i>Annualised Bleed Rate</i>); DS – dažnių santykis; IKR – interkvartilijų ribos, nuo 25-osios procentilės iki 75-osios procentilės; PI – pasikliautinis intervalas.</p>		

HAVEN 1 klinikinio tyrimo metu atliekant tų pačių pacientų duomenų analizę buvo nustatyta, kad skiriant profilaktinį gydymą Hemlibra ir lyginant su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu „apeinančiais preparatais“ neintervencinio tyrimo metu (duomenis surinkus iki įtraukimo į šį klinikinį tyrimą), pasiektas statistiškai reikšmingas ($p = 0,0003$) ir kliniškai reikšmingas kraujavimų dažnio sumažėjimas (79 %), vertinant tuos kraujavimus, kai prirėškė skirti gydymą (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. HAVEN 1 tyrimas: apskaičiuotojo kraujavimų dažnio (kai prirėškė skirti gydymą) per metus palyginimas tiems patiems pacientams, kuriems skirtas profilaktinis gydymas Hemlibra, lyginant su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu „apeinančiais preparatais“ (neintervenciniame tyrime dalyvavę pacientai)

Vertinamoji baigtis	C _{NIS} grupė: ankstesnis profilaktinis gydymas „apeinančiais preparatais“	C grupė: 1,5 mg/kg Hemlibra dozė kas savaitę
	N = 24	N = 24
Kraujavimai, kai prirėškė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
Pacientų dalis (%), kuriems nebuvo kraujavimų atvejų (95 % PI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
ABR mediana (IKR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% sumažėjimas (DS), p reikšmė	79 % (0,21), 0,0003	
<p>Dažnių santykis ir pasikliautinis intervalas (PI) apskaičiuoti taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. <i>negative binomial regression</i> – NBR) modelį, o p reikšmė apskaičiuota taikant Stratifikuotą <i>Wald</i> testą, lyginant ABR duomenis tarp nurodytų tiriamųjų šakų.</p> <p>Tų pačių pacientų, dalyvavusių neintervenciniame tyrime, palyginimo duomenys.</p> <p>Įtraukti tik tie pacientai, kurie dalyvavo neintervenciniame tyrime ir HAVEN 1 tyrime.</p> <p>Tiems pacientams, kuriems dozė buvo padidinta, į analizę įtraukti duomenys tik iki to laiko, kai dozė nebuvo pradėta didinti.</p> <p>Kraujavimas, kai prirėškė skirti gydymą – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta „apeinančiųjų preparatų“.</p> <p>Kraujavimo apibrėžimai adaptuoti, atsižvelgiant į ISTH kriterijus.</p> <p>ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. <i>Annualised Bleed Rate</i>); DS – dažnių santykis; PI – pasikliautinis intervalas; IKR – interkvartilų ribos tarp 25-osios procentilės ir 75-osios procentilės.</p> <p>Nors skiriant profilaktinį gydymą emicizumabu pastebėtas geresnis gydymo režimo laikymasis, lyginant su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu „apeinančiuoju preparatu“, tačiau nebuvo nustatyta ABR rodmenų skirtumų pacientams, kurie suvaržyto $\geq 80\%$ arba $< 80\%$ skirtų profilaktinio gydymo „apeinančiuoju preparatu“ dozių pagal įprastines patvirtintų preparato informacinių dokumentų rekomendacijas (duomenis reikia interpretuoti atsargiai dėl nedidelio imties dydžio).</p> <p>Dėl trumpo „apeinančiųjų preparatų“ pusinės eliminacijos periodo nesitikima, kad po preparato vartojimo nutraukimo galėtų būti stebimas tęstinis poveikis.</p> <p>Siekiant užtikrinti saugumą ir injekcijos suleidimo technikos tinkamumą, gydytojui prižiūrint reikėjo suleisti tik pirmąsias penkias emicizumabo dozes. Panašiai kaip ir skiriant profilaktinį gydymą „apeinančiuoju preparatu“, visas kitas emicizumabo dozes buvo leidžiama susileisti patiems pacientams namuose.</p>		

HAVEN 4 tyrimas

Profilaktinio gydymo Hemlibra, skiriamo kas keturias savaites, veiksmingumo rezultatų pagrindinės analizės duomenys, vertinant gydytų kraujavimų, visų kraujavimų, gydytų spontaninių kraujavimų, gydytų kraujavimų į sąnarius ir gydytų kraujavimų į tikslinius sąnarius atvejų dažnį, nurodyti 8 lentelėje. Veiksmingumo duomenys įvertinti keturiasdešimt vienam ≥ 12 metų amžiaus pacientui, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 25,6 savaitės (svyravimo ribos: 24,1–29,4 savaitės).

8 lentelė. HAVEN 4 tyrimas: apskaičiuotasis kraujavimų dažnis skiriant profilaktinį gydymą Hemlibra ≥ 12 metų amžiaus pacientams, kuriems buvo nustatyta FVIII inhibitorių arba šių inhibitorių nebuvo nustatyta

	Hemlibra 6mg/kg dozė kartą kas 4 savaites (Q4W)		
Vertinamoji baigtis	^aABR (95 % PI)	^bABR mediana (IKR)	% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo (95 %PI)
N	41	41	41
Kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Visi kraujavimai	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Spontaniniai kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Kraujavimai į sąnarius, kai prireikė skirti gydymą	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Kraujavimai į tikslinius sąnarius, kai prireikė skirti gydymą	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Apskaičiuotas taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. <i>negative binomial regression</i> – NBR) modelį. ^b Apskaičiuotasis ABR. Kraujavimo apibrėžimai adaptuoti, atsižvelgiant į ISTH kriterijus. Kraujavimas, kai prireikė skirti gydymą, – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta FVIII ar rFVIIa. Visi kraujavimai – tai kraujavimų, kai buvo skirta FVIII ar rFVIIa arba šių preparatų nebuvo skirta, atvejai. Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę. ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. <i>Annualised Bleed Rate</i>); IKR – interkvartilų ribos, nuo 25-osios procentilės iki 75-osios procentilės; PI – pasikliautinis intervalas; Q4W – kartą kas keturias savaites profilaktiniam gydymui.			

HAVEN 6 tyrimas (tarpinė duomenų analizė)

Veiksmingumo duomenys įvertinti penkiasdešimt vienam vidutinio sunkumo hemofilija A sirgusiam pacientui nuo 2 iki 56 metų amžiaus, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 30,4 savaitės (svyravimo ribos: 17,4–61,7 savaitės). Profilaktinio gydymo Hemlibra tarpinės veiksmingumo rezultatų analizės duomenys vidutinio sunkumo hemofilija A sergantiems pacientams (žr. 4.1 skyrių), vertinant kraujavimų, kai prireikė skirti gydymą, visų kraujavimų, spontaniųjų kraujavimų (kai prireikė skirti gydymą), kraujavimų į sąnarius (kai prireikė skirti gydymą) ir kraujavimų į tikslinius sąnarius (kai prireikė skirti gydymą) atvejų dažnį, nurodyti 9 lentelėje.

9 lentelė. HAVEN 6 tyrimas: kraujavimų dažnis per metus skiriant profilaktinį gydymą Hemlibra vidutinio sunkumo hemofilija A sirgusiems pacientams, kuriems nebuvo nustatyta FVIII inhibitorių

	*Hemlibra 1,5 mg/kg kas savaitę, 3 mg/kg kas dvi savaites arba 6 mg/kg kas keturias savaites		
Vertinamoji baigtis	^a ABR (95 % PI)	^b ABR mediana (IKR)	% dalis pacientų, kuriems nenustatyta kraujavimo (95 % PI)
N	51	51	51
Kraujavimai, kai prirėkė skirti gydymą	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Visi kraujavimai	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Spontaniniai kraujavimai, kai prirėkė skirti gydymą	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Kraujavimai į sąnarius, kai prirėkė skirti gydymą	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Kraujavimai į tikslinius sąnarius, kai prirėkė skirti gydymą	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]

^a Apskaičiuotas taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. *negative binomial regression* – NBR) modelį.
^b Apskaičiuotasis ABR.
Kraujavimo apibrėžimai adaptuoti, atsižvelgiant į ISTH kriterijus.
Kraujavimas, kai prirėkė skirti gydymą, – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta FVIII.
Visi kraujavimai – tai kraujavimų, kai buvo skirta FVIII arba šių preparatų nebuvo skirta, atvejai.
Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę.
ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. *Annualised Bleed Rate*); IKR – interkvartilų ribos, nuo 25-osios procentilės iki 75-osios procentilės; PI – pasikliautinis intervalas.
^c 1,5 mg/kg kas savaitę (n = 16); 3 mg/kg kas dvi savaites (n = 30); 6 mg/kg kas keturias savaites (n = 5).

Su sveikata susijusių išiečių vertinimas

HAVEN klinikinių tyrimų metu buvo vertinami su hemofilija susijusios gyvenimo kokybės ir sveikatos būklės rodmenys, naudojant kliniškes išiečių vertinimo skales. HAVEN 1 ir 2 tyrimų metu naudota atitinkamai suaugusiems (≥ 18 metų) skirtas Hemofilijai specifinis gyvenimo kokybės klausimynas (angl. *Haemophilia-specific Quality of Life* [Haem-A-QoL]) ir šio klausimyno versija, skirta paaugliams (Haemo-QoL-SF, nuo 8 iki < 18 metų). Protokole apibrėžtos svarbios vertinamosios baigtys buvo šių klausimynų Fizinės sveikatos įvertinimo skalės balai (t. y., skausmingas patinimas, sąnarių skausmas, skausmingi judesiai, apsunkintas tolimas vaikščiojimas ir daugiau laiko reikalaujantis pasiruošimas) bei Bendrojo įvertinimo balai (visų balų suma). HAVEN 2 tyrimo metu papildomai naudota Adaptuota InhibQoL skalė, įtraukiant globėjų pildomą Globėjams tenkančios naštos aspektų (angl. *Aspects of Caregiver Burden*) klausimyną, siekiant įvertinti globėjų pranešamos HRQoL duomenis < 12 metų vaikams. HAVEN 6 tyrimo metu HRQoL rodmuo vertintas suaugusiems pacientams ir vaikams bei vaikų globėjams, naudojant Išsamų hemofilijos keliamų iššūkių klausimyną (angl. *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia – CATCH*). Buvo vertinamos rizikos suvokimo ir hemofilijos įtakos kasdienei veiklai, socialinei veiklai, laisvalaikio veiklai ir mokymuisi ar ėjimui į mokyklą sritys, o taip pat buvo vertinama susirūpinimo savo liga ir gydymo keliamo našta. Siekiant įvertinti sveikatos būklės pokyčius, buvo analizuojamos Europos gyvenimo kokybės penkių sričių penkių lygių klausimyno (angl. *EuroQoL Five-Dimension Five-Levels Questionnaire* [EQ-5D-5L]) Savijautos indekso skalė (angl. *Index Utility Score* [IUS]) bei Vizualinė analogijų skalė (VAS).

HAVEN 1 tyrimo metu nustatytos su sveikata susijusios išiečios

Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad tiriamosiose grupėse, kai pacientams buvo skiriamas profilaktinis gydymas Hemlibra arba profilaktinis gydymas nebuvo skiriamas, pradiniai Bendrojo įvertinimo balai

(vidurkis buvo atitinkamai 41,14 ir 44,58 balo) bei pradiniai Fizinės sveikatos įvertinimo skalės balai (vidurkis buvo atitinkamai 52,41 ir 57,19 balo) buvo panašūs. 10 lentelėje pateikiama profilaktinio gydymo Hemlibra grupėje (A grupėje) ir pacientų, kuriems nebuvo skirtas profilaktinis gydymas, grupėje (B grupėje) po 24 savaičių trukmės gydymo nustatytų Haem-A-QoL klausimyno Bendrojo įvertinimo balo ir Fizinės sveikatos įvertinimo skalės balo duomenų (lyginant su pradiniais įvertinimo balais) palyginimo santrauka. Kas savaitę skiriamą profilaktinį gydymą Hemlibra ir lyginant su profilaktikos neskyrimu, 25-ąją savaitę nustatyta statistiškai ir kliniškai reikšmingas pagerėjimas, vertinant iš anksto pasirinktą vertinamąją Haem-A-QoL klausimyno baigtį, t. y., Fizinės sveikatos įvertinimo skalės balą.

10 lentelė. HAVEN 1 tyrimas: Haem-A-QoL Fizinės sveikatos įvertinimo ir Bendrojo įvertinimo balų pokytis profilaktinį gydymą Hemlibra vartojusių grupėje, lyginant su tais pacientais, kuriems nebuvo skirtas profilaktinis gydymas (≥ 18 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo nustatyta FVIII inhibitorių)

Haem-A-QoL įvertinimo balai 25-ąją savaitę	B grupė: profilaktika neskirta (N = 14)	A grupė: 1,5 mg/kg Hemlibra dozė kas savaitę (N = 25)
Fizinės sveikatos įvertinimo balas (svyravimo ribos 0-100)		
Koreguotasis vidurkis	54,17	32,61
Koreguotųjų vidurkių skirtumas (95 % PI)	21,55 (7,89, 35,22)	
p reikšmė	0,0029	
Bendras balas (svyravimo ribos 0-100)		
Koreguotasis vidurkis	43,21	29,2
Koreguotųjų vidurkių skirtumas (95 % PI)	14,01 (5,56, 22,45)	
<p>B grupė: įtrauktas tik tas laikotarpis, kai nebuvo skirtas profilaktinis gydymas. Tiems pacientams, kuriems dozė buvo padidinta, į analizę įtraukti duomenys tik iki to laiko, kai dozė nebuvo pradėta didinti. Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę. Haem-A-QoL klausimyno įvertinimo balų ribos yra nuo 0 iki 100; mažesni įvertinimo balai rodo geresnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (HRQoL). Kliniškai reikšmingas skirtumas: Bendras balas – 7 balai; Fizinės sveikatos įvertinimas – 10 balų. Analizės rezultatai pagrįsti pacientų, kuriems buvo pasiektas atsakas tiek pradinio, tiek 25-osios savaitės įvertinimo metu, duomenimis.</p>		

HAVEN 1 tyrimo metu nustatytos sveikatos būklės išeitys

11 lentelėje pateikiama profilaktinio gydymo Hemlibra grupėje (A grupėje) ir pacientų, kuriems nebuvo skirtas profilaktinis gydymas, grupėje (B grupėje) po 24 savaičių trukmės gydymo nustatytų EQ-5D-5L klausimyno IUS ir VAS įvertinimo duomenų (lyginant su pradiniais duomenimis) palyginimo santrauka.

11 lentelė. HAVEN 1 tyrimas: EQ-5D-5L įvertinimo balai ≥ 12 metų pacientams 25-ąją savaitę

EQ-5D-5L įvertinimo balai po 24 savaitių	B grupė: profilaktika neskirta (N = 16)	A grupė: 1,5 mg/kg Hemlibra dozė kas savaitę (N = 29)
Vizualinė analogijų skalė		
Koreguotasis vidurkis	74,36	84,08
Koreguotųjų vidurkių skirtumas (95 % PI)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
Savijautos indeksas		
Koreguotasis vidurkis	0,65	0,81
Koreguotųjų vidurkių skirtumas (95 % PI)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
<p>B grupė: įtrauktas tik tas laikotarpis, kai nebuvo skirtas profilaktinis gydymas. Tiems pacientams, kuriems dozė buvo padidinta, į analizę įtraukti duomenys tik iki to laiko, kai dozė nebuvo pradėta didinti. Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę. Didesni įvertinimo balai rodo geresnę gyvenimo kokybę. Kliniškai reikšmingas skirtumas: VAS – 7 balai; Savijautos indeksas – 0,07 balo. Analizės rezultatai pagrįsti pacientų, kuriems buvo pasiektas atsakas tiek pradinio, tiek 25-osios savaitės įvertinimo metu, duomenimis.</p>		

HAVEN 6 tyrimo metu nustatytos sveikatos būklės išėitys

HAVEN 6 tyrimo metu HRQoL rodmuo vidutinio sunkumo hemofilija A sergantiems visų amžiaus grupių pacientams buvo įvertintas 25-ąją tyrimo savaitę, remiantis CATCH klausimynu. CATCH klausimynas (1.0 versija) yra validuotas instrumentas, kurio pagalba vertinama hemofilijos ir gydymo nuo jos įtaka. Sukurtos skirtingos šio klausimyno versijos suaugusiems pacientams, vaikams ir vaikų globėjams. Skiriant profilaktinį gydymą Hemlibra su sveikata susijusios gyvenimo kokybės įvertinimas iš esmės išliko stabilus, o visose apklaustųjų grupėse stebėtas nuoseklus gydymo keliamos naštos įvertinimo pagerėjimas atitinkamoje CATCH skalėje.

Vaikų populiacija

Hemofilija A sergantys vaikai (< 12 metų amžiaus arba nuo 12 iki 17 metų amžiaus, sveriantys < 40 kg), kuriems nustatoma FVIII inhibitorių (BH29992 – HAVEN 2 tyrimas)

Kas savaitę skiriamo profilaktinio gydymo Hemlibra poveikis buvo vertinamas atliekant vienos grupės, daugiacentrį, atvirąjį klinikinį tyrimą su vaikais (< 12 metų amžiaus arba 12-17 metų amžiaus, sveriančiais < 40 kg), kurie sirgo hemofilija A ir kuriems buvo nustatyta FVIII inhibitorių. Pacientams buvo skirtas profilaktinis gydymas Hemlibra po 3 mg/kg dozę karą per savaitę pirmąsias 4 savaites, vėliau skiriant po 1,5 mg/kg dozę kartą per savaitę.

Tyrimo metu buvo vertinami farmakokinetikos (FK), saugumo ir veiksmingumo duomenys, įskaitant kas savaitę skiriamo profilaktinio gydymo Hemlibra veiksmingumą, lyginant su anksčiau skirtu epizodiniu ar profilaktiniu gydymu „apeinančiais preparatais“ pacientams, kurie iki įtraukimo į šį klinikinį tyrimą dalyvavo neintervenciniame tyrime (atliktas tų pačių pacientų duomenų palyginimas).

Veiksmingumo rezultatai

HAVEN 2 tyrimas (tarpinė duomenų analizė)

Tarpinės duomenų analizės metu veiksmingumas buvo įvertintas 59 pacientams, kurie buvo < 12 metų amžiaus ir kuriems bent 12 savaitių kas savaitę buvo skiriamas profilaktinis gydymas Hemlibra, įskaitant keturis pacientus < 2 metų amžiaus, 17 pacientų nuo 2 iki < 6 metų bei 38 pacientus nuo

6 iki < 12 metų. Buvo apskaičiuotas kraujavimo atvejų dažnis per metus ir procentinė pacientų, kuriems nepasireiškė kraujavimų, dalis (žr. 12 lentelę). Šių pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 29,6 savaitės (svyravo nuo 18,4 savaitės iki 63,0 savaitės).

12 lentelė. HAVEN 2 tyrimas: veiksmingumo duomenų apžvalga (tarpinė duomenų analizė)

Vertinamoji baigtis	^a ABR (95 % PI) ^b N = 59	^c ABR mediana (IKR) ^b N = 59	%, nulinis kraujavimo dažnis (95 % PI) ^b N = 59
Kraujavimai, kai prirėkė skirti gydymą	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Visi kraujavimai	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Spontaniniai kraujavimai, kai prirėkė skirti gydymą	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Kraujavimas į sąnari, kai prirėkė skirti gydymą	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Kraujavimas į tikslinį sąnari, kai prirėkė skirti gydymą	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. *Annualised Bleed Rate*); PI – pasikliautinis intervalas; IKR – interkvartilų ribos tarp 25-osios procentilės ir 75-osios procentilės.
^a Apskaičiuotas taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. *negative binomial regression* – NBR) modelį.
^b Veiksmingumo duomenys nurodyti gydytiems < 12 metų pacientams, kurie HAVEN 2 tyrime dalyvavo bent 12 savaičių (N = 59), kadangi tyrimo tikslas pirmiausia buvo įvertinti gydymo poveikį pagal amžiaus grupes.
^c Apskaičiuotasis ABR.
Kraujavimo apibrėžimai adaptuoti, atsižvelgiant į ISTH kriterijus.
Kraujavimas, kai prirėkė skirti gydymą, – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta „apeinančiųjų preparatų“.
Visi kraujavimai – tai kraujavimų, kai buvo skirta „apeinančiųjų preparatų“ arba šių preparatų nebuvo skirta, atvejai.
Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę.

Atliekant tų pačių pacientų duomenų analizę nustatyta, kad kas savaitę skiriant profilaktinį gydymą Hemlibra po bent 12 savaičių trukmės gydymo šiuo vaistu 18 vaikų kliniškai reikšmingai (98 %) sumažėjo kraujavimo, kuriam prirėkė skirti gydymą, atvejų dažnis, lyginant su jiems nustatytu kraujavimų dažniu ankstesnio neintervencinio tyrimo metu (prieš įtraukimą į HAVEN 2 tyrimą) (žr. 13 lentelę).

13 lentelė. HAVEN 2 tyrimas: apskaičiuotojo kraujavimų dažnio (kai prireikė skirti gydymą) per metus palyginimas tiems patiems pacientams, kuriems skirtas profilaktinis gydymas Hemlibra, lyginant su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu „apeinančiais preparatais“

Vertinamoji baigtis	Anksčiau skirtas gydymas „apeinančiais preparatais“* (N = 18)	Profilaktinis gydymas Hemlibra (N = 18)
Kraujavimai, kai prireikė skirti gydymą		
ABR (95 % PI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
Sumažėjimas, % (DS)	98% (0,02)	
Pacientų, kuriems nustatytas nulinis kraujavimų dažnis, dalis (%) (95 % PI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
ABR mediana (IKR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
<p>* Anksčiau profilaktinis gydymas buvo skirtas 15 pacientų iš 18; ankstesnis epizodinis gydymas („pagal poreikį“) buvo skirtas 3 asmenims. Dažnių santykis ir pasikliautinis intervalas (PI) apskaičiuoti taikant neigiamos dvinarės regresijos (angl. <i>negative binomial regression – NBR</i>) modelį, o p reikšmė apskaičiuota taikant Stratifikuotą <i>Wald</i> testą, lyginant ABR duomenis tarp nurodytų tiriamųjų šakų. Tų pačių pacientų, dalyvavusių neintervenciniame tyrime, palyginimo duomenys. Įtraukti tik tie pacientai, kurie dalyvavo neintervenciniame tyrime ir HAVEN 2 tyrime. Kraujavimo apibrėžimai adaptuoti, atsižvelgiant į ISTH kriterijus. Kraujavimas, kai prireikė skirti gydymą, – apibrėžiamas kaip kraujavimas, kai buvo skirta „apeinančiųjų preparatų“. Pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas emicizumabu, iš pradžių 4 savaites buvo skirta įsotinamoji 3 mg/kg dozė kas savaitę. ABR – kraujavimų dažnis per metus (angl. <i>Annualised Bleed Rate</i>); PI – pasikliautinis intervalas; DS – dažnių santykis; IKR – interkvartilų ribos tarp 25-osios procentilės ir 75-osios procentilės.</p> <p>Nors skiriant profilaktinį gydymą emicizumabu pastebėtas geresnis gydymo režimo laikymasis, lyginant su anksčiau skirtu profilaktiniu gydymu „apeinančiuoju preparatu“, tačiau nebuvo nustatyta ABR rodmenų skirtumų pacientams, kurie suvaržė $\geq 80\%$ arba $< 80\%$ skirtų profilaktinio gydymo „apeinančiuoju preparatu“ dozių pagal įprastines patvirtintų preparato informacinių dokumentų rekomendacijas (duomenis reikia interpretuoti atsargiai dėl nedidelio imties dydžio).</p> <p>Dėl trumpo „apeinančiųjų preparatų“ pusinės eliminacijos periodo nesitikima, kad po preparato vartojimo nutraukimo galėtų būti stebimas tęstinis poveikis.</p> <p>Siekiant užtikrinti saugumą ir injekcijos suleidimo technikos tinkamumą, gydytojui prižiūrint reikėjo suleisti tik pirmąsias penkias emicizumabo dozes. Panašiai kaip ir skiriant profilaktinį gydymą „apeinančiuoju preparatu“, visas kitas emicizumabo dozes buvo leidžiama susileisti patiems pacientams namuose.</p>		

Su sveikata susijusių išiečių vertinimas vaikams

HAVEN 2 tyrimo metu nustatytos su sveikata susijusios išiečios

HAVEN 2 tyrimo metu su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (HRQoL) rodmuo pacientams nuo ≥ 8 iki < 12 metų amžiaus buvo įvertintas 25-ąją savaitę pagal vaikams skirtą Haemo-QoL-SF klausimyną (žr. 14 lentelę). Haemo-QoL-SF klausimynas yra validuotas ir patikimas HRQoL rodmenų matas. HRQoL rodmuo < 12 metų pacientams taip pat buvo įvertintas 25-ąją savaitę pagal Adaptuotą InhibQoL skalę, įtraukiant globėjų pildomą Globėjams tenkančios naštos aspektų (angl. *Aspects of Caregiver Burden*) klausimyną (žr. 14 lentelę). Adaptuota InhibQoL skalė yra validuotas ir patikimas HRQoL rodmenų matas.

14 lentelė. HAVEN 2 tyrimas: pacientų ir globėjų praneštas fizinės sveikatos įvertinimo balų pokytis nuo pradinių reikšmių iki 25-osios savaitės pacientams (< 12 metų amžiaus) pradėjus skirti profilaktinį gydymą Hemlibra

	Haemo-QoL-SF
Fizinės sveikatos įvertinimo balas (svyravimo ribos 0-100)^a	
Pradinio įvertinimo balo vidurkis (95 % PI) (n = 18)	29,5 (16,4; 42,7)
Vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių (95 % PI) (n = 15)	-21,7 (-37,1; -6,3)
	Adaptuota InhibQoL skalė su globėjams tenkančios naštos aspektais
Fizinės sveikatos įvertinimo balas (svyravimo ribos 0-100)^a	
Pradinio įvertinimo balo vidurkis (95 % PI) (n = 54)	37,2 (31,5; 42,8)
Vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių (95 % PI) (n = 43)	-32,4 (-38,6; -26,2)
^a Mažesni balai (neigiami pokyčio balai) atspindi geresnę funkcinę būklę. Analizės rezultatai pagrįsti pacientų, kuriems buvo pasiektas atsakas tiek pradinio, tiek 25-osios savaitės įvertinimo metu, duomenimis.	

„Apeinančiųjų preparatų“ arba FVIII vartojimo chirurginių operacijų ir procedūrų metu patirties yra nedaug. Dėl „apeinančiųjų preparatų“ arba FVIII skyrimo chirurginių operacijų ir procedūrų metu sprendė tyrėjas.

Pasireiškus stipriam kraujavimui, profilaktinį gydymą emicizumabu gaunantys pacientai turi būti gydomi prieinamais gydymo metodais. „Apeinančiųjų preparatų“ vartojimo rekomendacijos pateiktos 4.4 skyriuje.

Imunogeniškumas

Kaip ir skiriant kitų terapinio poveikio baltymų, emicizumabo vartojantiems pacientams gali pasireikšti imuninės sistemos atsakas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, iš viso 739 pacientams buvo atlikti antikūnų prieš emicizumabą nustatymo tyrimai. Trisdešimt šešiams pacientams (4,9 %) šių antikūnų buvo nustatyta. 19 pacientų (2,6 %) nustatyti antikūnai prieš emicizumabą *in vitro* buvo neutralizuojančiojo tipo. Šių 19 pacientų tarpe 15 pacientų neutralizuojantieji antikūnai prieš emicizumabą neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos Hemlibra farmakokinetikai ar veiksmingumui, tuo tarpu keturiems pacientams (0,5 %) buvo nustatyta sumažėjusi emicizumabo koncentracija plazmoje. Vienam pacientui (0,1 %), kuriam buvo aptikta neutralizuojančiųjų antikūnų prieš emicizumabą ir nustatyta sumažėjusi emicizumabo koncentracija plazmoje, praėjus penkioms savaitėms nuo gydymo pradžios buvo nustatytas veiksmingumo praradimas, todėl gydymas Hemlibra jam buvo nutrauktas. Hemlibra saugumo savybių pobūdis pacientams, kuriems susidarė antikūnų prieš emicizumabą (įskaitant neutralizuojančiuosius antikūnus), ir tiems, kuriems šių antikūnų nustatyta nebuvo, iš esmės buvo panašus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Senyvi pacientai

Hemlibra skyrimą hemofilija A sergantiems 65 metų ir vyresniems pacientams pagrindžia tyrimų HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 bei HAVEN 6 duomenys. Remiantis turimais ribotais duomenimis, negalima teigti, kad būtų veiksmingumo ar saugumo skirtumų 65 metų ir vyresniems pacientams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės emicizumabo savybės buvo nustatytos atlikus sveikų savanorių asmenų duomenų (neskirstant į terpes) analizę ir naudojant populiacinės farmakokinetikos analizės duomenis iš 389 hemofilija A sirgusių pacientų duomenų bazės.

Absorbcija

Vaistinio preparato suleidus po oda hemofilija A sergantiems pacientams, absorbcijos pusperiodis buvo 1,6 dienos.

Hemofilija A sergantiems pacientams po oda leidžiant kartotines 3 mg/kg dozes kartą per savaitę pirmąsias 4 savaites, mažiausiosios emicizumabo koncentracijos plazmoje vidutinė reikšmė (\pm SN) 5-ąją savaitę pasiekė $52,6 \pm 13,6$ μ g/ml.

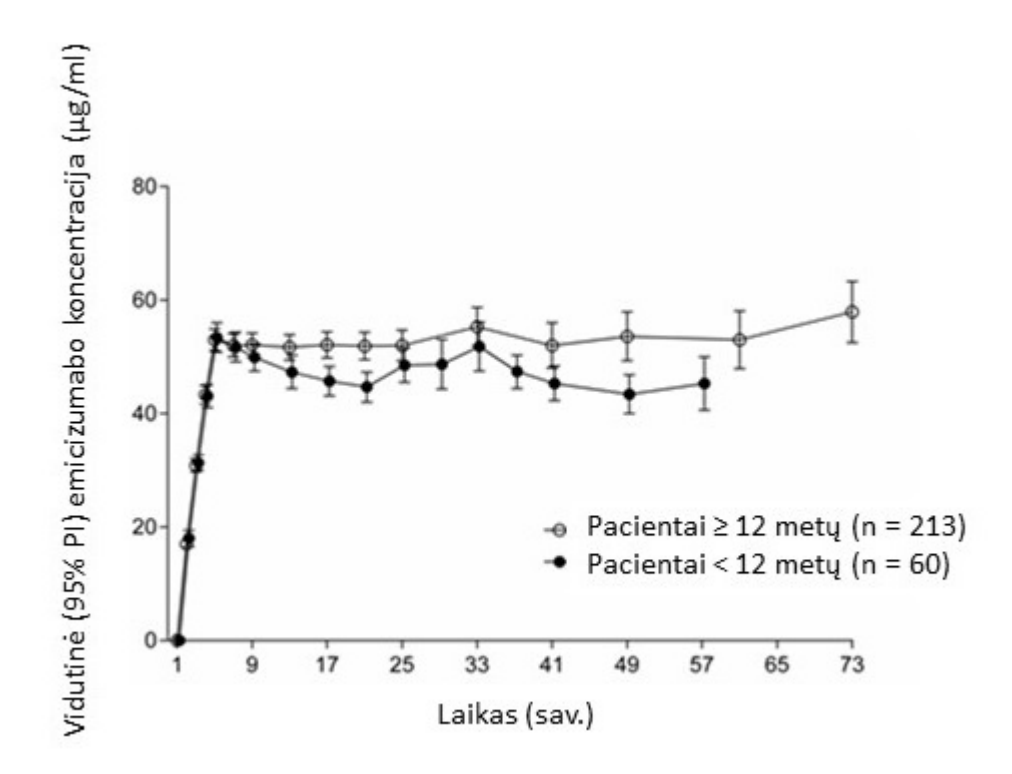
Skiriant rekomenduojamas palaikomasias dozes po 1,5 mg/kg kartą per savaitę, po 3 mg/kg kas antrą savaitę arba po 6 mg/kg kartą per keturias savaites ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, apskaičiuotos C_{trough} , C_{max} ir C_{max}/C_{trough} santykio rodmenų vidutinės reikšmės (\pm SN) nurodytos 15 lentelėje.

15 lentelė. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai apskaičiuotos emicizumabo koncentracijų vidutinės reikšmės (\pm SN)

Rodmuo	Palaikomoji dozė		
	Po 1,5 mg/kg kartą per savaitę	Po 3 mg/kg kas antrą savaitę	Po 6 mg/kg kartą per keturias savaites
$C_{max, ss}$ (μ g/ml)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{avg, ss}$ (μ g/ml)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{trough, ss}$ (μ g/ml)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
C_{max}/C_{trough} santykis	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
<small>$C_{avg, ss}$ – vidutinė koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai; $C_{max, ss}$ – didžiausia koncentracija plazmoje nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai; $C_{trough, ss}$ – mažiausioji koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai. Farmakokinetikos rodikliai gauti iš populiacinių FK modelių.</small>			

Panašūs FK rodmenys gauti vaistinio preparato skiriant kartą per savaitę (po 3 mg/kg per savaitę 4 savaites, o vėliau po 1,5 mg/kg per savaitę) suaugusiesiems ir paaugliams (≥ 12 metų) bei vaikams (< 12 metų) (žr. 1 pav.).

1 pav. Emicizumabo koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu vidutinės reikšmės ($\pm 95\%$ PI) ≥ 12 metų pacientams (HAVEN 1 ir HAVEN 3 tyrimai), lyginant su < 12 metų pacientais (HAVEN 2 tyrimas)



Sveikiems savanoriams asmenims po oda suleidus 1 mg/kg vaistinio preparato dozę, absoliutus biologinis prieinamumas buvo tarp 80,4 % ir 93,1 %, priklausomai nuo injekcijos vietos. Buvo stebėtos panašios farmakokinetinės savybės vaistinio preparato suleidus po oda pilvo, žasto ir šlaunies srityse. Emicizumabo galima leisti pakaitomis šiose anatomicinėse srityse (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Sveikiems savanoriams asmenims suleidus vienkartinę 0,25 mg/kg emicizumabo dozę į veną ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, pasiskirstymo tūris buvo 106 ml/kg (t. y., 7,4 litro 70 kg sveriančiam suaugusiajam).

Hemofilija A sergantiems pacientams po oda leidžiant kartotines emicizumabo dozes, tariamas pasiskirstymo tūris (V/F), apskaičiuotas populiacinės FK analizės metu, buvo 10,4 litro.

Metabolizmas

Emicizumabo metabolizmas netirtas. IgG antikūnai daugiausia katabolizuoja lizosomų proteolizės būdu ir vėliau yra pašalinami arba vėl panaudojami organizme.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams asmenims suleidus 0,25 mg/kg emicizumabo dozę į veną, bendrasis preparato klirensas buvo 3,26 ml/kg per parą (t. y., 0,228 litro per parą 70 kg sveriančiam suaugusiajam), o vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 26,7 dienos.

Sveikiems savanoriams asmenims po oda suleidus vienkartinę dozę, pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 4-5 savaitės.

Hemofilija A sergantiems pacientams po oda leidžiant kartotines emicizumabo dozes, tariamas klirensas buvo 0,272 litro per parą, o tariamas pusinės eliminacijos laikas buvo 26,8 dienos.

Tiesinė priklausomybė nuo dozės

Hemofilija A sergantiems pacientams nustatyta tiesinė emicizumabo farmakokinetikos priklausomybė nuo dozės, kai jiems buvo paskirta pirmoji nuo 0,3 mg/kg iki 6 mg/kg Hemlibra dozė. Nustatyta, kad skiriant kartotines dozes vaistinio preparato ekspozicijos rodmenys ($C_{avg, ss}$) yra panašūs, kai buvo leidžiamos po 1,5 mg/kg kartą per savaitę, po 3 mg/kg kas 2 savaites ir po 6 mg/kg kas 4 savaites dozės.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Amžiaus įtaka farmakokinetinėms emicizumabo savybėms buvo įvertinta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę, į kurią buvo įtraukti hemofilija A sirgusių 5 kūdikių (nuo ≥ 1 mėnesio iki < 2 metų), 55 vaikų (jaunesnių kaip 12 metų) ir 50 paauglių (nuo 12 iki < 18 metų) duomenys. Nustatyta, kad vaikų populiacijoje amžius nedaro įtakos farmakokinetinėms emicizumabo savybėms.

Senyvi asmenys

Amžiaus įtaka farmakokinetinėms emicizumabo savybėms buvo įvertinta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę, į kurią buvo įtraukti trylikos 65 metų ir vyresnių asmenų duomenys (nė vienas asmuo nebuvo vyresnis kaip 77 metų amžiaus). Nustatyta, kad vyresniame amžiuje preparato santykinis biologinis prieinamumas sumažėjo, tačiau nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų farmakokinetinių emicizumabo savybių skirtumų tarp < 65 metų ir ≥ 65 metų asmenų.

Rasė

Populiacinė hemofilija A sergančių pacientų farmakokinetikos analizė rodo, kad farmakokinetinėms emicizumabo savybėms rasė įtakos nedaro. Atsižvelgiant į šį demografinį veiksni, dozės koreguoti nereikia.

Lytis

Turimi duomenys apie poveikį moteriškosios lyties pacientams yra nepakankami, kad būtų galima pateikti išvadas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Specifinių inkstų funkcijos sutrikimo įtakos farmakokinetinėms emicizumabo savybėms tyrimų neatlikta.

Daugumos hemofilija A sirgusių pacientų, kurių duomenys vertinti populiacinės farmakokinetikos analizės metu, inkstų funkcija buvo normali ($N = 332$; kreatinino klirensas [KLkr] ≥ 90 ml/min.) arba jiems buvo lengvas inkstų veiklos sutrikimas ($N = 27$; KLkr 60–89 ml/min.). Lengvas inkstų veiklos sutrikimas neturėjo įtakos emicizumabo farmakokinetikai. Turima nedaug duomenų apie Hemlibra vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (vaistinio preparato gavo tik 2 pacientai, kuriems KLkr buvo 30–59 ml/min.), tuo tarpu nėra duomenų pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Todėl negalima padaryti išvadų apie vidutinio sunkumo ir sunkaus inkstų veiklos sutrikimo įtaką farmakokinetinėms emicizumabo savybėms.

Emicizumabas yra monokloninis antikūnas, jis šalinamas katabolizmo būdu, o ne ekskrecijos pro inkstus būdu, todėl nesitikima, jog pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specifinių kepenų funkcijos sutrikimo įtakos farmakokinetinėms emicizumabo savybėms tyrimų neatlikta. Daugeliui hemofilija A sirgusių pacientų, kurių duomenys vertinti populiacinės farmakokinetikos analizės metu, buvo nustatyta normali kepenų funkcija (bilirubino kiekis ir AST aktyvumas buvo \leq VNR [viršutinė normos riba], N = 300) arba lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino kiekis \leq VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR arba bilirubino kiekis nuo 1,0 iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo, N = 51). Tik 6 pacientams nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino kiekis nuo $1,5 \times$ VNR iki $\leq 3 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo). Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas nedarė įtakos farmakokinetinėms emicizumabo savybėms (žr. 4.2 skyrių).

Emicizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, specifiskai tirti nebuvo. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Duomenų apie Hemlibra vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neturima.

Emicizumabas yra monokloninis antikūnas, jis šalinamas katabolizmo būdu, o ne metabolizmo kepenyse būdu, todėl nesitikima, jog pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę.

Kitos ypatingos populiacijos

Farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad retesnis vaistinio preparato skyrimas pacientams, kuriems yra hipalbuminemija ir dėl amžiaus mažas kūno svoris, lemia mažesnę emicizumabo ekspoziciją; farmakokinetikos imitavimas rodo, kad šiems pacientams vis tiek bus pasiekta kliniskai reikšminga kraujavimo epizodų kontrolė. Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta nė vieno paciento su tokiomis ypatybėmis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų ūminio ir kartotinių dozių toksiškumo, įskaitant farmakologinio saugumo bei toksinio poveikio reprodukcijai vertinamąsias baigtis, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Poveikis vaisingumui

Nebuvo nustatyta jokių emicizumabo poveikio sukeltų reprodukcinę *cynomolgus* beždžionių patinų ir patelių organų pokyčių, kai jiems tyrimų metu buvo skirtos didžiausios iki 30 mg/kg kūno svorio per savaitę dozės (atitinka 11 kartų didesnę ekspoziciją nei susidaranti žmogui, skiriant didžiausią 3 mg/kg per savaitę dozę, atsižvelgiant į AUC rodiklį).

Teratogeniškumas

Neturima duomenų apie galimą nepageidaujamą emicizumabo poveikį embrionų ir vaisių vystymuisi.

Injekcijos vietos reakcijos

Po preparato suleidimo po oda gyvūnams pastebėta grįžtamų hemoragijos, perivaskulinės mononuklearų infiltracijos, poodžio degeneracijos ar nekrozės bei poodžio endotelio patinimo atvejų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-argininas
L-histidinas
L-asparto rūgštis
Poloksameras 188
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Nesuderinamumo tarp Hemlibra ir polipropileno ar polikarbonato švirkštų bei nerūdijančio plieno adatų nepastebėta.

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas

2 metai.

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas

2 metai.

Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytus flakonus galima laikyti kambario (žemesnėje kaip 30 °C) temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas.

Palaikius kambario temperatūroje, neatidarytus flakonus galima vėl įdėti į šaldytuvą. Palaikius kambario temperatūroje ir vėl įdėjus į šaldytuvą, bendrasis laikymo laikas ne šaldytuve neturi viršyti 7 dienų. Flakonų niekada negalima laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Flakonus, kurie kambario temperatūroje buvo laikomi ilgiau kaip 7 dienas arba kurie buvo laikomi aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, reikia išmesti.

Pradurtas flakonas ir užpildytas švirkštas

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą įsiurbus iš flakono į švirkštą, jį reikia suvartoti nedelsiant. Vaistinio preparato nesuvartojus iš karto, už jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas

3 ml tūrio skaidraus stiklo I tipo flakonas su butilo gumos kamščiu, padengtu fluoruotos dervos dangalu ir uždengtu aliuminio dangteliu su pilkos spalvos plastikiniu nuplėšiamu disku. Kiekviename flakone yra 12 mg emicizumabo 0,4 ml injekcinio tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

3 ml tūrio skaidraus stiklo I tipo flakonas su butilo gumos kamščiu, padengtu fluoruotos dervos dangalu ir uždengtu aliuminio dangteliu su dangaus mėlynumo spalvos plastikiniu nuplėšiamu disku. Kiekviename flakone yra 30 mg emicizumabo 1 ml injekcinio tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas

3 ml tūrio skaidraus stiklo I tipo flakonas su butilo gumos kamščiu, padengtu fluoruotos dervos dangalu ir uždengtu aliuminio dangteliu su violetinės spalvos plastikiniu nuplėšiamu disku. Kiekviename flakone yra 60 mg emicizumabo 0,4 ml injekcinio tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

3 ml tūrio skaidraus stiklo I tipo flakonas su butilo gumos kamščiu, padengtu fluoruotos dervos dangalu ir uždengtu aliuminio dangteliu su turkio spalvos plastikiniu nuplėšiamu disku. Kiekviename flakone yra 105 mg emicizumabo 0,7 ml injekcinio tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

3 ml tūrio skaidraus stiklo I tipo flakonas su butilo gumos kamščiu, padengtu fluoruotos dervos dangalu ir uždengtu aliuminio dangteliu su rudos spalvos plastikiniu nuplėšiamu disku. Kiekviename flakone yra 150 mg emicizumabo 1 ml injekcinio tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

3 ml tūrio skaidraus stiklo I tipo flakonas su butilo gumos kamščiu, padengtu fluoruotos dervos dangalu ir uždengtu aliuminio dangteliu su geltonos spalvos plastikiniu nuplėšiamu disku. Kiekviename flakone yra 300 mg emicizumabo 2 ml injekcinio tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Hemlibra yra sterilus tirpalas, kuriame nėra konservantų ir kuris paruoštas leisti po oda, todėl jo nereikia praskiesti.

Hemlibra tirpalą prieš vartojant reikia apžiūrėti ir įsitikinti, kad jame nėra dalelių ir kad nepakitusi jo spalva. Hemlibra yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas. Jeigu pastebima matomų dalelių arba pakitusi vaistinio preparato spalva, tirpalą reikia išmesti.

Nepurtyti.

Hemlibra injekcinio tirpalo flakonai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Norint įtraukti Hemlibra tirpalą iš flakono ir jį suleisti po oda, reikia naudoti švirkštą, įtraukimo adatą su filtru arba flakono adapterį su filtru bei injekcinę adatą.

Prašytume vadovautis toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Iki 1 ml tūrio Hemlibra tirpalo injekcijai reikia naudoti 1 ml tūrio švirkštą, tuo tarpu didesnio kaip 1 ml tūrio ir iki 2 ml tūrio Hemlibra tirpalo injekcijai reikia naudoti 2-3 ml tūrio švirkštą.

Paruošimo instrukcijos, į švirkštą įtraukiant kelių flakonų turinį, pateikiamos Hemlibra „Vartojimo instrukcijoje“. Norint suleisti paskirtą dozę, vienos injekcijos metu negalima derinti skirtingų Hemlibra flakonų koncentracijų (30 mg/ml ir 150 mg/ml).

1 ml tūrio švirkštas

Kriterijai: skaidrus polipropileno ar polikarbonato švirkštas su *Luer-lock* galiuku, sužymėtas 0,01 ml padalomis.

2 - 3 ml tūrio švirkštas

Kriterijai: skaidrus polipropileno ar polikarbonato švirkštas su *Luer-lock* galiuku, sužymėtas 0,1 ml padalomis.

Įtraukimo adata su filtru

Kriterijai įtraukimo adatai su filtru: nerūdijančio plieno su *Luer-lock* jungtimi, 18 G dydžio, 35 mm (1½") ilgio, su 5 mikrometrų filtru ir pageidautina pusiau buku galiuku.

Flakono adapteris su filtru

Kriterijai flakono adapteriui su filtru: polipropileno, su *Luer-lock* jungtimi, su integruotu 5 mikrometrų filtru, tinkamas 15 mm kaklelio išorinio skersmens flakonui.

Injekcinė adata

Kriterijai: nerūdijančio plieno su *Luer-lock* jungtimi, 26 G dydžio (priimtinos ribos: 25–27 G dydžio), pageidautina 9 mm (3/8") arba daugiausia 13 mm (½") ilgio, pageidautina saugi naudoti adata.

Papildoma vaistinio preparato vartojimo informacija pateikiama 4.2 skyriuje ir Pakuotės lapelyje (7 skyriuje „Vartojimo instrukcija“).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. vasario 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

● **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

● **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Hemlibra į rinką kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas privalo su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Mokomosios programos tikslas yra pagerinti sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų bendradarbiavimą bei jų žinias apie svarbias nustatytas kartu vartojamų emicizumabo ir aktyvintojo protrombino komplekso koncentrato (aPKK) sukeliamas rizikas, susijusias su tromboembolijos reiškiniais ir trombozine mikroangiopatija (TMA), taip pat apie svarbias galimas rizikas, sukeltas gyvybei pavojingo kraujavimo ir pasireiškiančias dėl klaidingo įprastinių krešėjimo tyrimų (kurie netinkami emicizumabu gydomiems pacientams) rezultatų interpretavimo, bei suteikti informacijos apie tai, kaip valdyti šiuos reiškiniai.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkoje bus Hemlibra, visi sveikatos priežiūros specialistai, pacientai ar jų globėjai, kurie, kaip tikimasi, paskirs, išduos ar vartos Hemlibra, taip pat ir laboratorinės medicinos specialistai, turėtų galimybę susipažinti su toliau nurodytu mokomuoju paketu (ar jiems šis paketas būtų duotas):

- gydytojų mokomoji medžiaga;
- paciento ar jo globėjo mokomoji medžiaga;
- laboratorinės medicinos specialisto mokomoji medžiaga;
- paciento kortelė.

Gydytojo mokomąją medžiagą turi sudaryti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vadovas sveikatos priežiūros specialistams.

- **Vadove sveikatos priežiūros specialistams** turi būti toliau nurodyti svarbiausieji elementai.

- Trumpa informacija apie emicizumabą (cheminė klasė, veikimo būdas, farmakodinamika ir indikacijos).
- Svarbi informacija apie toliau išvardytas su Hemlibra vartojimu susijusias saugumo savybes (pvz., prirėkus, svarbumas, sunkumas, dažnis, pasireiškimo pradžia, grįžtamumas):
 - tromboembolijos reiškiniai, susiję su kartu vartojamais emicizumabu ir aPKK;
 - TMA, susijusi su kartu vartojamais emicizumabu ir aPKK;
 - gyvybei pavojingas kraujavimas dėl klaidingo įprastinių krešėjimo tyrimų (kurie netinkami emicizumabu gydomiems pacientams) rezultatų interpretavimo).
- Krešėjimo sistemą „apeinančiųjų preparatų“ vartojimo kartu su emicizumabu rekomendacijos, įskaitant toliau nurodytą informaciją:
 - profilaktinis gydymas „apeinančiais preparatais“ turi būti nutrauktas parą prieš pradėdamas gydymą emicizumabu;
 - gydytojai su visais pacientais ir (arba) jų globėjais turi aptarti tikslią „apeinančiųjų preparatų“ dozę ir jų vartojimo schemą, jei jų prirėkia vartoti skiriant profilaktinį gydymą emicizumabu;
 - emicizumabo vartojimas didina paciento krešėjimo funkcijos pajėgumą, todėl gali reikėti koreguoti „apeinančiųjų preparatų“ dozę ir jų vartojimo trukmę, priklausomai nuo kraujavimo lokalizacijos ir jo masto bei nuo klinikinės paciento būklės;
 - skiriant visus krešėjimą skatinančius preparatus (aPKK, rFVIIa, FVIII ir kt.), reikia apsvaistyti kraujavimo įvertinimo poreikį prieš paskiriant kartotines jų dozes;

- reikia vengti vartoti aPKK, nebent nėra kitų gydymo galimybių ar pasirinkimo, o jeigu aPKK vartojimas yra vienintelė galimybė, reikia vadovautis aPKK dozavimo rekomendacijomis;
- svarstydamas skirti gydymą aPKK gydantis gydytojas turi atidžiai įvertinti trombozinės mikroangiopatijos TMA ir tromboembolijos pasireiškimo riziką bei ją palyginti su kraujavimo rizika.
- Informacija apie emicizumabo vartojimo įtaką tam tikriems laboratoriniams krešėjimo tyrimų rezultatams, kuri paveiks šių tyrimų patikimumą emicizumabo vartojantiems pacientams; taip pat įspėjimas, kad šių tyrimų rezultatais negalima vadovautis vertinant emicizumabo poveikį, nustatant pakaitinių faktorių dozavimą ar matuojant FVIII inhibitorių titrus.
- Informacija apie laboratorinių tyrimų metodus, kurių rodmenims nedaro įtakos emicizumabo vartojimas ir kurie gali būti atliekami vertinant krešėjimo rodiklius gydymo metu, atsižvelgiant į specifinę informaciją apie FVIII aktyvumo chromogeninius tyrimus.
- Laboratorinių tyrimų, kurių rodmenims nedaro įtakos emicizumabo vartojimas, sąrašas.
- Priminimas, kad visiems emicizumabu gydomiems pacientams reikia duoti Paciento kortelę bei jiems nurodyti, jog šią kortelę visuomet turėtų su savimi ir ją parodytų visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie pacientui skirs gydymą, bei visiems laboratorinės medicinos specialistams, kurie pacientui atliks krešėjimo tyrimus.
- Priminimas pranešti apie visus pasireiškusius su emicizumabo vartojimu susijusius nepageidaujamus reiškinius.

Paciento ar jo globėjo mokomąją medžiagą turi sudaryti:

- pakuotės lapelis;
- vadovas pacientui ar jo globėjui.
- **Vadove pacientui ar jo globėjui** turi būti pateikta toliau nurodyta svarbiausia informacija.
 - Kas yra emicizumabas, kaip buvo ištirtas emicizumabo poveikis ir kaip reikia vartoti emicizumabo.
 - Įspėjimas apie riziką, susijusią su „apeinančiųjų preparatų“ vartojimu kartu su Hemlibra, taip pat nurodymas, kad skiriant gydymą Hemlibra ir vartojant šio vaisto reikia su gydytoju pasitarti, jeigu pacientas jau vartoja aPKK.
 - Toliau išvardytų nepageidaujamų reiškinių požymių ir simptomų apibūdinimas, taip pat priminimas, kad svarbu nedelsiant nutraukti Hemlibra ir aPKK vartojimą bei pranešti gydytojui, jeigu pasireiškia šių simptomų:
 - raudonųjų kraujo ląstelių irimas (TMA);
 - kraujo krešulių susidarymas (tromboembolija).
 - Informacija apie tai, kad pacientui turi būti duota paciento kortelė ir kad šią kortelę visuomet reikia turėti su savimi bei parodyti visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gali pacientui skirti kokį nors gydymą.
 - Informacija apie emicizumabo vartojimo įtaką tam tikriems laboratoriniams krešėjimo tyrimų rezultatams, kuri paveiks šių tyrimų patikimumą, taip pat informacija apie tai, kad svarbu Paciento kortelę parodyti visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gydys pacientą, bei visiems laboratorinės medicinos specialistams, kurie atliks laboratorinius krešėjimo tyrimus.
 - Priminimas pranešti gydytojui apie visus pasireiškusius nepageidaujamus reiškinius.

Laboratorinės medicinos specialisto mokomąją medžiagą turi sudaryti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vadovas laboratorinės medicinos specialistui.
- **Vadove laboratorinės medicinos specialistui** turi būti pateikta toliau nurodyta svarbiausia informacija.
 - Emicizumabo cheminė klasė, veikimo būdas, farmakodinamika ir indikacija.

- Informacija apie emicizumabo vartojimo įtaką tam tikriems laboratoriniams krešėjimo tyrimų rezultatams, kuri paveiks šių tyrimų patikimumą ir dėl to skiriant profilaktinį gydymą emicizumabu bus netiksliai nustatyta paciento hemostazės būklė. Įspėjimas apie tai, kad šių tyrimų negalima atlikti, siekiant stebėti emicizumabo poveikį, nustatyti pakaitinių faktorių dozavimą arba matuoti FVIII inhibitorių titrus.
- Informacija apie laboratorinių tyrimų metodus, kurių rodmenims nedaro įtakos emicizumabo vartojimas ir kurie gali būti atliekami vertinant krešėjimo rodiklius gydymo metu, atsižvelgiant į specifinę informaciją apie FVIII aktyvumo chromogeninius tyrimus.
- Laboratorinių tyrimų, kurių rodmenims nedaro įtakos emicizumabo vartojimas, sąrašas.
- Rekomendacija, kad laboratorijos vadovas turėtų susisiekti su pacientą gydančiu gydytoju ir aptarti bet kokius pakitusius tyrimų rezultatus.

Paciento kortelėje turi būti pateikta toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- nurodymas pacientams visuomet šią kortelę turėti su savimi, įskaitant skubios pagalbos atvejus, bei ją pateikti visų vizitų metu gydytojams, ligoninės personalui, slaugytojams, laboratorinės medicinos specialistams ar vaistininkams, kad jie būtų informuoti apie gydymą emicizumabu ir su tuo susijusią riziką;
- informacija apie sunkius, gyvybei pavojingus tromboembolijos reiškinius ar TMA atvejus, kurių buvo pastebėta kartu vartojant emicizumabo ir aPKK pacientams, kuriems buvo skiriamas profilaktinis gydymas emicizumabu;
- „apeinančiųjų preparatų“ vartojimo kartu su emicizumabu ir jų dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems reikia skirti gydymą „apeinančiais preparatais“ perioperaciniu laikotarpiu;
- įspėjimas apie emicizumabo vartojimo įtaką tam tikriems laboratoriniams krešėjimo tyrimų rezultatams, kuri paveiks šių tyrimų patikimumą; taip pat informacija apie tai, kad vieno faktoriaus aktyvumo tyrimai, pagrįsti chromogeniniais ar imuniniais metodais, nebus veikiami emicizumabo vartojimo, todėl šiuos tyrimus galima atlikti siekiant gydymo metu vertinti krešėjimo rodmenis, atsižvelgiant į specifinę informaciją apie VIII faktoriaus aktyvumo chromogeninius tyrimus;
- pacientui emicizumabo paskyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 0,4 ml tūrio flakone yra 12 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-argininas, L-histidinas, L-asparto rūgštis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
12 mg/0,4 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Nepurtyti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1271/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

hemlibra 12 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Nepurtyti

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

12 mg/0,4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml tūrio flakone yra 30 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-argininas, L-histidinas, L-asparto rūgštis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
30 mg/1 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Nepurtyti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1271/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

hemlibra 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Nepurtyti

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 mg/1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 0,4 ml tūrio flakone yra 60 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-argininas, L-histidinas, L-asparto rūgštis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
60 mg/0,4 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Nepurtyti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1271/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

hemlibra 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Nepurtyti

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg/0,4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 0,7 ml tūrio flakone yra 105 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-argininas, L-histidinas, L-asparto rūgštis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
105 mg/0,7 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Nepurtyti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1271/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

hemlibra 105 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Nepurtyti

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

105 mg/0,7 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml tūrio flakone yra 150 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-argininas, L-histidinas, L-asparto rūgštis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
150 mg/1 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Nepurtyti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1271/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

hemlibra 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Nepurtyti

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

150 mg/1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 2 ml tūrio flakone yra 300 mg emicizumabo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-argininas, L-histidinas, L-asparto rūgštis, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
300 mg/2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Nepurtyti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1271/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

hemlibra 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas
emicizumabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Nepurtyti

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

300 mg/2 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Hemlibra 30 mg/ml injekcinis tirpalas emicizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio gydytojas Jums duos Paciento kortelę ir vadovą (pacientams ir jų globėjams), kuriuose pateikiama svarbi saugumo informacija, apie kurią turėtumėte žinoti. Visada turėkite Paciento kortelę su savimi ir parodykite visiems sveikatos priežiūros specialistams, vaistininkams arba laboratorinės medicinos specialistams, su kuriais konsultuojatės.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hemlibra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hemlibra
3. Kaip vartoti Hemlibra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hemlibra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Hemlibra ir kam jis vartojamas

Kas yra Hemlibra

Hemlibra sudėtyje yra veikliosios medžiagos emicizumabo. Jis priklauso vaistų, vadinamų monokloniniais antikūnais, grupei. Monokloniniai antikūnai yra tam tikro tipo baltymai, kurie atpažįsta ir prisijungia prie specifinių taikinių Jūsų organizme.

Kam Hemlibra vartojamas

Hemlibra yra vaistas, vartojamas gydyti visų amžiaus grupių pacientus, kurie serga hemofilija A (įgimta VIII faktoriaus stoka):

- kai jiems atsirado VIII faktoriaus inhibitorių; arba
- kai jiems VIII faktoriaus inhibitorių neatsirado ir kai yra:
 - sunki liga (VIII faktoriaus kiekis kraujyje yra mažesnis kaip 1 %),
 - vidutinio sunkumo liga (VIII faktoriaus kiekis kraujyje yra nuo 1 % iki 5 %), kai yra sunkaus kraujavimo fenotipas.

Hemofilija A yra įgimta būklė, kuri pasireiškia dėl VIII faktoriaus – svarbios medžiagos, būtinos kraujui sukrešėti ir bet kokiam kraujavimui sustoti, stokos organizme.

Šis vaistas apsaugo nuo kraujavimo arba sumažina kraujavimo epizodų skaičių šia liga sergantiems pacientams.

Kai kuriems hemofilija A sergantiems pacientams gali atsirasti VIII faktoriaus inhibitorių (antikūnų prieš VIII faktorių), kurie sutrikdo pakeičiamojo VIII faktoriaus veikimą.

Kaip Hemlibra veikia

Hemlibra atstato trūkstamo VIII faktoriaus, kuris reikalingas normaliam kraujo krešėjimui, funkciją. Hemlibra struktūra skiriasi nuo VIII faktoriaus struktūros, todėl VIII faktoriaus inhibitoriai šio vaisto poveikio nesutrikdo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hemlibra

Hemlibra vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija emicizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Hemlibra pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Labai svarbu prieš pradėdami vartoti Hemlibra pasitarti su gydytoju apie krešėjimo sistemą „apeinančiųjų preparatų“ vartojimą (tai vaistai, kurie padeda kraujui krešėti, tačiau kurie veikia kitokiu būdu nei VIII faktorius). Tai reikalinga dėl to, kad gydymosi Hemlibra metu gali reikėti pakeisti „apeinančiųjų preparatų“ vartojimą. „Apeinančiųjų preparatų“ pavyzdžiai yra aktyvintojo protrombino komplekso koncentratas (aPKK) ir rekombinantinis FVIIa (rFVIIa). Kai profilaktinį gydymą Hemlibra vartojantiems pacientams kartu paskiriama aPKK, gali pasireikšti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis.

Galimas sunkus šalutinis poveikis, kai vartojant Hemlibra kartu paskiriama aPKK

- **Raudonųjų kraujo ląstelių irimas (trombozinė mikroangiopatija)**
 - Tai yra sunki ir gyvybei pavojinga būklė.
 - Kai pacientams pasireiškia ši būklė, gali būti pažeidžiamas vidinis kraujagyslių paviršius, todėl smulkiosiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešulių. Kai kuriais atvejais dėl to gali būti pažeidžiami inkstai ir kiti organai.
 - Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu Jums yra padidėjusi šios būklės pasireiškimo rizika (pavyzdžiui, jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi tokia būklė arba jeigu ši būklė buvo pasireiškusi Jūsų giminei) arba jeigu vartojate vaistų, kurie gali didinti šios būklės atsiradimo riziką (pavyzdžiui, ciklosporino, chinino ar takrolimuzo).
 - Svarbu žinoti trombozinės mikroangiopatijos simptomus, kad pasireiškus šiai būklei galėtumėte juos atpažinti (šie simptomai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“).

Nutraukite Hemlibra ir aPKK vartojimą bei nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūs ar Jūsų globėjas pastebėtumėte bet kurių trombozinės mikroangiopatijos simptomų.

- **Kraujo krešuliai (tromboembolija)**

- Retais atvejais kraujo krešuliai gali susidaryti kraujagyslių viduje ir jas užkimšti, o tai gali sukelti gyvybei pavojingas būkles.
- Svarbu žinoti tokių vidinių kraujo krešulių sukiamus simptomus, kad susidarius kraujo krešuliams galėtumėte juos atpažinti (šie simptomai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“).

Nutraukite Hemlibra ir aPKK vartojimą bei nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūs ar Jūsų globėjas pastebėtumėte bet kurių kraujo krešulių atsiradimo kraujagyslėse simptomų.

Kita svarbi informacija apie Hemlibra

- **Antikūnų susidarymas (imunogeniškumas)**

- Galite pastebėti, kad vartojant Jums paskirtą vaisto dozę, kraujavimas daugiau nėra kontroliuojamas. Taip gali atsitikti dėl antikūnų prieš šį vaistą susidarymo.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, Jeigu Jūs arba Jūsų globėjas pastebėtumėte padažnėjusio kraujavimo atvejų. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti Jūsų gydymą, jeigu šis vaistas nustojo veikti.

Jaunesniems kaip 1 metų vaikams

Jaunesniems kaip vienerių metų vaikams kraujo sistema vis dar vystosi. Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis kaip 1 metų, gydytojas gali jam paskirti Hemlibra tik atidžiai įvertinęs tikėtiną šio vaisto vartojimo naudą ir riziką.

Kiti vaistai ir Hemlibra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- „Apeinančiųjų preparatų“ vartojimas gydymosi Hemlibra metu
 - **Prieš pradėdami vartoti Hemlibra, pasitarkite su gydytoju ir atidžiai laikykitės jo nurodymų dėl „apeinančiųjų preparatų“ vartojimo laiko, dozavimo ir gydymo schemas.** Vartojant Hemlibra padidėja Jūsų kraujo gebėjimas krešėti. Todėl Jums gali reikėti mažesnės „apeinančiųjų preparatų“ dozės nei vartojote prieš Jums pradėdant gydymą Hemlibra.
 - aPKK vartokite **tik tuomet**, jeigu nėra kitokio gydymo galimybių. Jeigu reikia vartoti aPKK, pasitarkite su gydytoju tuo atveju, jeigu manote, jog Jums reikia didesnės kaip 50 vienetų/kg bendrosios aPKK dozės. Daugiau informacijos apie aPKK vartojimą gydymosi Hemlibra metu pateikiama 2 skyriaus poskyryje „Galimas sunkus šalutinis poveikis, kai vartojant Hemlibra kartu paskiriama aPKK“.
 - Nepaisant to, kad turima nedaug patirties apie antifibrinolitikų vartojimą kartu su aPKK ar rFVIIa pacientams, kuriems skiriamas gydymas Hemlibra, turėtumėte žinoti, kad į veną leidžiant antifibrinolitikų ir kartu vartojant aPKK ar rFVIIa, gali pasireikšti trombozės reiškiniai.

Laboratoriniai tyrimai

Pasakykite gydytojui, kad vartojate Hemlibra, prieš Jums atliekant laboratorinius tyrimus, kurie matuoja Jūsų kraujo krešėjimo rodmenis. Tai reikalinga dėl to, kad vartojant Hemlibra ir šiam vaistui patekus į kraują, jis gali daryti įtaką kai kurių laboratorinių tyrimų rodmenims, todėl bus gaunami klaidingi jų rezultatai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Gydymosi Hemlibra metu ir dar 6 mėnesius nuo paskutinio šio vaisto suleidimo turėtumėte naudoti veiksmingą apsisaugojimo nuo nėštumo (kontracepcijos) metodą.
- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas apsvarstys Hemlibra vartojimo naudą Jums ir galimą riziką Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad šis vaistas galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Hemlibra

Hemlibra tiekiamas vienkartinuose flakonuose, kuriuose tirpalas yra paruoštas vartoti ir jo skiesti nereikia. Jūsų gydymą Hemlibra pradės gydytojas, turintis hemofilija sergančių pacientų priežiūros patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaisto registravimas

Kiekvieną kartą, kai suvartojate Hemlibra, užsirašykite šio vaisto pavadinimą ir serijos numerį.

Kokią Hemlibra dozę vartoti

Hemlibra dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio, todėl gydytojas apskaičiuos Hemlibra kiekį (mg) ir atitinkamą tirpalo tūrį (ml), kurį reikia suleisti.

- Įsotinosios dozės režimas: nuo 1-osios iki 4-osios savaitės: vaisto dozė yra po 3 miligramus kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, leidžiama kartą per savaitę.
- Palaikomosios dozės režimas: nuo 5-osios savaitės ir toliau: vaisto dozė yra po 1,5 miligramo kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, leidžiama kartą per savaitę, arba po 3 miligramus kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, leidžiama kas antrą savaitę, arba po 6 miligramus kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, leidžiama kartą per keturias savaites.

Sprendimas vartoti po 1,5 mg/kg kartą per savaitę, po 3 mg/kg kas antrą savaitę arba po 6 mg/kg kartą per keturias savaites palaikomąją dozę turi būti priimtas pasikonsultavus su gydytoju ir, jei reikia, su Jūsų globėju.

Apskaičiuojant bendrąjį vaisto tirpalo tūrį, kurį reikia suleisti, vienos injekcijos metu **negalima** derinti skirtingų Hemlibra koncentracijų (30 mg/ml ir 150 mg/ml).

Kiekvienos injekcijos metu skiriamas Hemlibra tirpalo kiekis negali viršyti 2 ml.

Kaip skiriamas Hemlibra

Jeigu Jūs patys susileidžiate Hemlibra arba tą Jums padaro Jūsų globėjas, Jūs arba Jūsų globėjas privalote atidžiai perskaityti ir laikytis 7 skyriuje „Vartojimo instrukcija“ pateiktų nurodymų.

- Hemlibra leidžiamas po oda (poodinės injekcijos būdu).
- Gydytojas arba slaugytojas parodys Jums, kaip suleisti Hemlibra.
- Kai Jūs išmokssite suleisti šio vaisto, tai galėsite daryti namuose patys arba su globėjo pagalba.
- Norint teisingai įdurti adatą po oda, laisvą ranka suimkite odos klostę švarioje injekcijos vietoje. Odą svarbu suimti tam, kad užtikrintumėte, jog vaisto suleisite po oda (į poodinį riebalinį audinį), o ne į gilesnius sluoksnius (į raumenis). Jeigu vaisto suleisite į raumenis, gali pasireikšti nemalonūs pojūčiai.
- Pasiruoškite injekcijai ir vaisto suleiskite švariomis ir mikroorganizmais neužterštomis sąlygomis, naudodami aseptikos techniką. Daugiau informacijos apie tai suteiks gydytojas arba slaugytojas.

Kur leisti Hemlibra

- Gydytojas parodys Jums, į kurias organizmo sritis galima leisti Hemlibra.
- Rekomenduojamos injekcijos sritys yra šios: priekinė juosmens dalis (pilvo apačioje), išorinė žasto dalis ir priekinė šlaunų dalis. Vaisto leiskite tik rekomenduojamose srityse.
- Kiekvieną kartą pasirinkite skirtingą injekcijos vietą nei ta, kurioje buvo leista praėjusį kartą.

- Neleiskite vaisto tose srityse, kurių oda paraudusi, kuriose yra kraujosruvų („mėlynių“), skausmingų vietų, sukietėjimų, ar srityse, kuriose yra apgamų ar randų.
- Hemlibra vartojimo metu visus kitus po oda leidžiamus vaistus reikia leisti į skirtingas sritis.

Švirkštų ir adatų naudojimas

- Norint įtraukti Hemlibra tirpalą iš flakono į švirkštą ir jį suleisti po oda, reikia naudoti švirkštą, įtraukimo adatą su 5 mikrometrų filtru arba flakono adapterį su 5 mikrometrų filtru bei injekcinę adatą.
- Švirkštai, įtraukimo adatos su filtru arba flakono adapteris su filtru bei injekcinės adatos nėra tiekiamos vaisto pakuotėje. Daugiau informacijos pateikiama 6 skyriaus poskyryje „Kokių priemonių reikia Hemlibra vartojimui ir ko nėra tiekama šioje vaisto pakuotėje“.
- Užtikrinkite, kad kiekvienai injekcijai Jūs naudosite naują injekcinę adatą ir kad ją išmesite po vienkartinio naudojimo.
- Iki 1 ml tūrio Hemlibra tirpalo injekcijai reikia naudoti 1 ml tūrio švirkštą.
- Didesnio kaip 1 ml tūrio ir iki 2 ml tūrio Hemlibra tirpalo injekcijai reikia naudoti 2 - 3 ml tūrio švirkštą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Hemlibra galima vartoti visų amžiaus grupių vaikams ir paaugliams

- Vaikas gali pats sau leisti šio vaisto tik tuomet, jeigu sveikatos priežiūros specialistas ir tėvai ar globėjai tam pritaria. Nerekomenduojama, kad vaisto sau leistų jaunesni kaip 7 metų vaikai.

Ką daryti pavartojus per didelę Hemlibra dozę?

Jeigu Jūs suleidote didesnę Hemlibra dozę nei buvo paskirta, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui. Tai svarbu dėl to, kad Jums gali būti padidėjusi šalutinių reiškinių pasireiškimo, pavyzdžiui, kraujo krešulių susidarymo, rizika. Visada vartokite Hemlibra tiksliai kaip nurodė gydytojas; jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Hemlibra

- Jeigu praleidote suplanuotą vaisto injekciją, pamirštąją dozę suleiskite iškart prisiminę, tačiau ne vėliau kaip parą prieš kitą suplanuotos dozės leidimą. Tuomet leiskite vaisto anksčiau suplanuotomis dienomis. Negalima tą pačią dieną leisti dviejų dozių norint kompensuoti praleistą dozę.
- Jeigu nesate tikri, ką reikėtų daryti, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Hemlibra

Nenutraukite Hemlibra vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu nutrauksite Hemlibra vartojimą, Jūs galite daugiau nebūti apsaugoti nuo kraujavimo pavojaus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai, kurių gali pasireikšti vartojant aPKK gydymosi Hemlibra metu

Nutraukite Hemlibra ir aPKK vartojimą bei nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūs ar Jūsų globėjas pastebėtų bet kuriuos iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinį.

- **Raudonųjų kraujo ląstelių irimas (Trombozinė mikroangiopatija):**

- sumišimas, silpnumas, rankų ir kojų patinimas, odos ir akių baltymų pageltimas, neapibrėžtas pilvo ar juosmens skausmas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas arba išskiriamo šlapimo kiekio sumažėjimas – šie simptomai gali būti trombozinės mikroangiopatijos požymiais.

- **Kraujo krešuliai (tromboembolija):**

- odos patinimas, šiluma, skausmas ar paraudimas – šie simptomai gali būti kraujo krešulių susidarymo odos paviršinėje venoje požymiais;
- galvos skausmas, veido nutirpimas, akies skausmas ar patinimas arba sutrikęs regėjimas – šie simptomai gali būti kraujo krešulių susidarymo už akies esančioje venoje požymiais;
- odos pajuodavimas – šis simptomas gali būti sunkios odos audinių pažaidos požymiu.

Kitas šalutinis poveikis vartojant Hemlibra

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- reakcija injekcijos atlikimo vietoje (paraudimas, niežėjimas, skausmas);
- galvos skausmas;
- sąnarių skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- karščiavimas;
- raumenų skausmingumas;
- viduriavimas;
- niežintis išbėrimas arba dilgėlinė;
- odos išbėrimas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- raudonųjų kraujo ląstelių irimas (trombinė mikroangiopatija);
- kraujo krešulių susidarymas už akies esančioje venoje (aktytojo ančio trombozė);
- stipri odos audinio pažaida (odos nekrozė);
- kraujo krešulių susidarymas odos paviršiuje esančioje venoje (paviršinis tromboflebitas);
- veido, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, ir (arba) rijimo pasunkėjimas arba dilgėlinė kartu su kvėpavimo pasunkėjimu, verčiantys galvoti apie angioneurozinę edemą;
- vaisto poveikio nebuvimas arba sumažėjęs atsakas į gydymą;
- alerginė reakcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Hemlibra

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytus flakonus galima laikyti kambario (žemesnėje kaip 30 °C) temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas. Palaikius kambario temperatūroje, neatidarytus flakonus galima vėl įdėti į šaldytuvą. Bendrasis šio vaisto laikymo laikas kambario temperatūroje neturi viršyti 7 dienų.

Išmeskite flakonus, kurie buvo laikyti kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas arba kurie buvo laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistą įsiurbus iš flakono į švirkštą, Hemlibra reikia suvartoti nedelsiant. Švirkšte esančio tirpalo negalima laikyti šaldytuve.

Prieš pradėdami vartoti šio vaisto, patikrinkite, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepasikeitusi jo spalva. Tirpalas turi būti bespalvis ar šiek tiek gelsvas. Nevartokite vaisto, jeigu pastebėsite, kad tirpalas drumstas, pakitusi jo spalva arba jame matosi dalelių.

Nesuvartotą tirpalą reikia tinkamai išmesti. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Hemlibra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra emicizumabas. Kiekviename Hemlibra flakone yra 12 mg (0,4 ml tūrio tirpalo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml) arba 30 mg (1 ml tūrio tirpalo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml) emicizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-argininas, L-histidinas, L-asparto rūgštis, poloksameras 188 ir injekcinis vanduo.

Hemlibra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hemlibra yra injekcinis tirpalas. Jis yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas skystis.

Kiekvienoje Hemlibra pakuotėje yra 1 stiklinis flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Kokių priemonių reikia Hemlibra vartojimui ir ko nėra tiekiama šioje vaisto pakuotėje

Norint įtraukti Hemlibra tirpalą iš flakono į švirkštą ir jį suleisti po oda, reikia naudoti švirkštą, įtraukimo adatą su filtru arba flakono adapterį su filtru bei injekcinę adatą (žr. 7 skyrių „Vartojimo instrukcija“).

Švirkštai

- **1 ml tūrio švirkštas:** skaidrus polipropileno ar polikarbonato švirkštas su *Luer-lock* galiuku, sužymėtas 0,01 ml padalomis, **arba**
- **2-3 ml tūrio švirkštas:** skaidrus polipropileno ar polikarbonato švirkštas su *Luer-lock* galiuku, sužymėtas 0,1 ml padalomis.

Pastaba: naudojant flakono adapterį su filtru, reikia naudoti švirkštus su nedidelio nenaudingo tūrio (NNT) stūmokliu.

Įtraukimo priemonės ir adatos

- **Įtraukimo adata su filtru:** nerūdijančio plieno su *Luer-lock* jungtimi, 18 G dydžio, 35 mm (1½") ilgio, su 5 mikrometrų filtru ir pageidautina pusiau buku galiuku, **arba**
- **Flakono adapteris su filtru:** polipropileno, su *Luer-lock* jungtimi, su integruotu 5 mikrometrų filtru, tinkamas 15 mm kaklelio išorinio skersmens flakonui, **ir**
- **Injekcinė adata:** nerūdijančio plieno su *Luer-lock* jungtimi, 26 G dydžio (priimtinos ribos: 25-27 G dydžio), pageidautina 9 mm (3/8") arba daugiausia 13 mm (½") ilgio, pageidautina saugi naudoti adata.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

7. Vartojimo instrukcija

Įtraukimo adata su filtru Pasirinkimo galimybė (vaisto įtraukimui iš flakono į švirkštą)



Vartojimo instrukcija
Hemlibra
Injekcija
Vienos dozės flakonas (-ai)

Prieš pradėdami leisti Hemlibra privalote perskaityti Vartojimo instrukciją, įsitikinkite, kad ją supratote, ir jos laikykitės. Sveikatos priežiūros specialistas turėtų Jums parodyti, kaip reikia paruošti, išmatuoti reikiamą dozę ir tinkamai suleisti Hemlibra, prieš Jums tai darant pirmąjį kartą. Iškilus bet kokių klausimų, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

Svarbi informacija:

Nesivadovaukite šiomis instrukcijomis, kai Hemlibra įtraukimui iš flakono naudojate flakono adapterį. Šios vartojimo instrukcijos skirtos tik Įtraukimo adatai.

- **Neleiskite** vaisto sau ar kam nors kitam, kol sveikatos priežiūros specialistas neparodė, kaip tą reikia padaryti.
- Įsitikinkite, kad ant dėžutės ir flakono etiketės nurodytas „Hemlibra“ pavadinimas.
- Prieš atidarydami flakoną perskaitykite jo etiketę ir įsitikinkite, kad turite tinkamo stiprumo vaistą ir galėsite suleisti tinkamą Jums paskirtą dozę. Jums gali reikėti suleisti daugiau kaip 1 flakoną, kad suvartotumėte reikalingą dozę.
- Patikrinkite ant dėžutės ir flakono etiketės nurodytą tinkamumo laiką. **Nevartokite** vaisto, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- **Flakoną vartokite tik vieną kartą.** Suleidus dozę, visą Hemlibra flakone likusį tirpalą reikia išmesti. Nelaikykite nesuvartoto vaisto flakone ir nevartokite jo vėliau.
- **Naudokite tik tuos švirkštus, įtraukimo adatas bei injekcines adatas, kuriuos paskyrė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas.**
- **Naudokite švirkštus, įtraukimo adatas bei injekcines adatas tik vieną kartą. Panaudotus dangtelius, flakonus, švirkštus ir adatas reikia išmesti.**
- Jeigu Jums paskirta dozė yra didesnė kaip 2 ml, Jums reikės suleisti daugiau nei vieną Hemlibra injekciją po oda; kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą, kuris pateiks vaisto suleidimo nurodymus.
- Hemlibra būtina suleisti tik po oda.

Hemlibra flakonų laikymas:

- Flakoną laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). **Negalima užšaldyti.**
- Flakoną laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

- Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytą flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30°C) ne ilgiau kaip 7 dienas. Palaikius kambario temperatūroje, neatidarytus flakonus galima vėl įdėti į šaldytuvą. Bendrasis šio vaisto laikymo laikas ne šaldytuve kambario temperatūroje neturi viršyti 7 dienų.
- Išmeskite flakonus, kurie buvo laikyti kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas arba kurie buvo laikyti aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
- Flakonus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Flakoną iš šaldytuvo išimkite likus 15 minučių iki vaisto vartojimo ir prieš suleidami leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros (žemesnės kaip 30°C).
- **Negalima** flakono purtyti.

Adatų ir švirkštų laikymas:

- Įtraukimo adatas, injekcines adatas ir švirkštus laikykite sausoje vietoje.
- Įtraukimo adatas, injekcines adatas ir švirkštus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Vaisto ir kitų priemonių apžiūra:

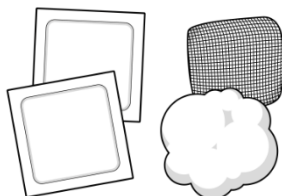
- Paruoškite visas toliau išvardytas priemones, kad pasiruoštumėte ir suleistumėte vaistą.
- **Patikrinkite** ant dėžutės, flakono etiketės ir toliau išvardytų priemonių nurodytą tinkamumo laiką. **Nevartokite** jų, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- **Nevartokite** flakono, jeigu:
 - tirpalas yra drumstas, neskaidrus ar pasikeitusi jo spalva;
 - tirpale yra matoma dalelių;
 - jeigu nukritęs kamštį dengiantis dangtelis.
- Apžiūrėkite, ar priemonės nepažeistos. **Nenaudokite** priemonių, jeigu jos atrodo pažeistos arba jeigu jas numetėte.
- Padėkite visas priemones ant švaraus, gerai apšviesto ir lygaus paviršiaus.

Dėžutėje tiekama:

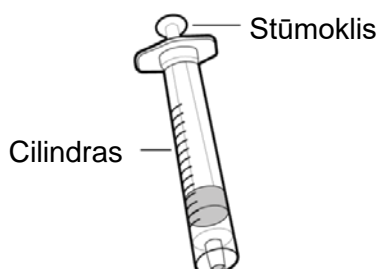


- Flakonas, kuriame yra vaisto
- Hemlibra vartojimo instrukcija

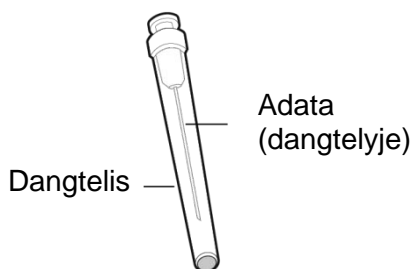
Dėžutėje netiekama:



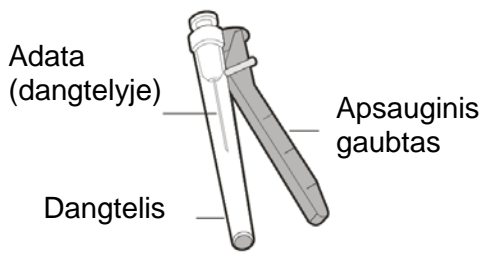
- Alkoholiu suvilgyti tamponai
Pastaba: jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną norint suleisti paskirtą dozę, kiekvienam flakonui būtinai naudokite naują alkoholiu suvilgytą tamponą
- Marlė
- Vatos tamponas



- Švirkštas
- Injekcijos tūriui iki 1 ml naudokite **1 ml švirkštą**.
- Injekcijos tūriui tarp 1 ml ir 2 ml naudokite **2 ml arba 3 ml švirkštą**.
- **Pastaba: Nenaudokite** 2 ml arba 3 ml švirkštų mažesnėms kaip 1 ml dozėms suleisti.



- 18G dydžio įtraukimo adata su 5 mikrometrų filtru
Pastaba: jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną norint suleisti paskirtą dozę, kiekvienam flakonui būtinai naudokite naują įtraukimo adatą.
- **Nenaudokite** įtraukimo adatos vaisto suleidimui.

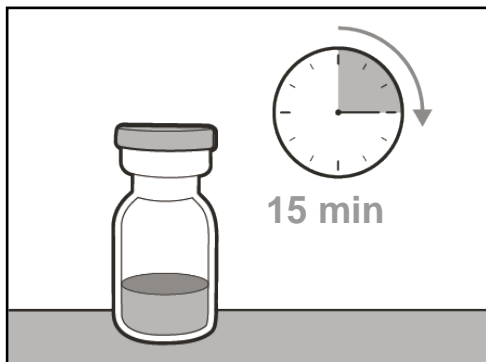


- Injekcinė adata su apsauginiu gaubtu (skirta vaistui suleisti).
- **Nenaudokite** injekcinės adatos vaisto įtraukimui iš flakono.



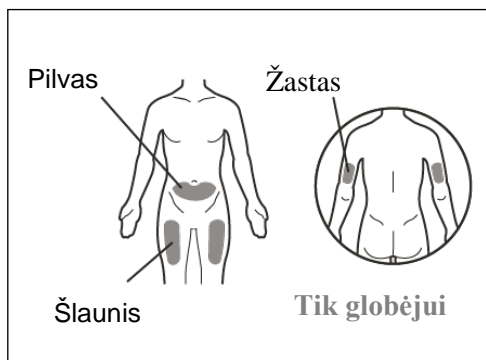
- **Aštriems daiktams išmesti skirta talpyklė**

Pasiruošimas:



- Prieš suleidžiant leiskite flakonui (-ams) sušilti iki kambario temperatūros, todėl maždaug 15 minučių palaikykite juos ant švaraus lygaus paviršiaus ir saugokite nuo tiesioginių saulės spindulių.
- Flakono **nešildykite** jokiais kitais būdais.
- Gerai **nusiplaukite rankas** muilu ir vandeniu.

Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas:



- Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Leiskite odai nudžiūti maždaug 10 sekundžių.
- Prieš injekciją nuvalytos odos nelieskite, nevėdinkite ir nepūskite.

Vaisto galite suleisti į:

- šlaunį (priekinę vidurinę jos dalį);
- pilvo sritį, išskyrus 5 cm zoną aplink bambą;
- išorinę žasto dalį (tik tuomet, kai injekciją suleidžia globėjas);
- Kiekvienai injekcijai turite pasirinkti kitą injekcijos vietą, bent 2,5 cm toliau nuo bet kurios anksčiau suleistos injekcijos srities.
- **Neleiskite** vaisto į tas sritis, kurios gali būti dirginamos diržo ar drabužių juostos.
- **Neleiskite** vaisto į apgamus, randus, kraujosruvas ar tas sritis, kurių oda yra skausminga, paraudusi, sukietėjusi ar pažeista.

Švirkšto injekcijai paruošimas:

- Vaisto įtraukus į švirkštą, vaistą reikia suleisti nedelsiant.
- Nuėmus injekcinės adatos dangtelį, švirkšte esantį vaistą reikia suleisti po oda ne vėliau kaip per 5 minutes.
- **Nelieskite** adatų ir nedėkite jų ant stalo, jeigu jau nuėmėte jų dangtelį.
- **Nenaudokite** švirkšto, jeigu adata prisilietėte prie bet kokio paviršiaus.

Svarbi informacija po vaisto suleidimo:

- **Jeigu injekcijos vietoje pastebėjote kraujo lašelį, injekcijos vietą bent 10 sekundžių galite prispausti steriliu vatos tamponu ar marle, kol kraujavimas sustos.**
- Jeigu susidaro kraujosruva (nedidelė kraujavimo sritis po oda), injekcijos vietą taip pat galima švelniai prispausti ledo pakuote. Jeigu kraujavimas nesustoja, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.
- Suleidus vaisto injekcijos vietos **netrinkite**.

Vaisto ir injekcijos priemonių tvarkymas:

Svarbu: aštriems daiktams skirtą talpyklę visada laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

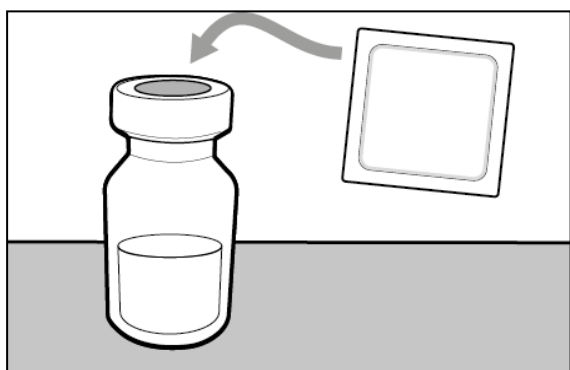
- **Visus panaudotus dangtelius, flakonus, adatas bei švirkštus reikia išmesti į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.** Panaudotus adatas ir švirkštus nedelsiant išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę. Nesupakuotų dangtelių, flakonų, adatų ir švirkštų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis.
- Jeigu neturite aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės, galite naudoti šiukšlių dėžę:
 - kuri yra pagaminta iš patvaraus plastiko;
 - kurią galima sandariai uždaryti nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai negalėtų iškristi;
 - kuri gali stabiliai stovėti ją naudojant;
 - kuri nepraleidžia skysčių;
 - kuri yra tinkamai pažymėta įspėjamuoju ženklu, kad joje yra pavojingų atliekų.
- Kai aštriems daiktams laikyti skirta talpyklė beveik prisipildo, turite laikytis vietinių rekomendacijų ir ją tinkamai sutvarkyti bei išmesti.
- Panaudotos aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis, nebent vietinės rekomendacijos leidžia tai daryti. Panaudotos aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės **negalima** išmesti į taros rūšiavimo talpas.

1. PARUOŠIMAS

1 veiksmas. Nuimkite flakono dangtelį ir nuvalykite viršų.

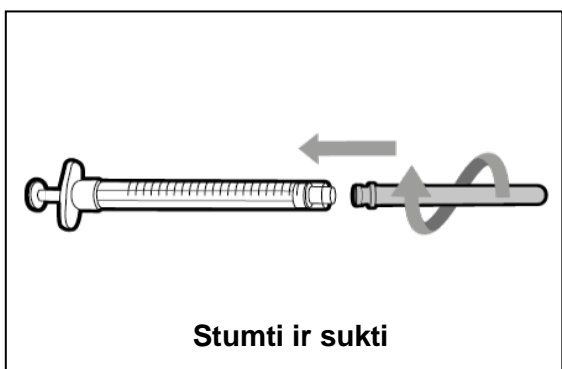


- Nuimkite flakono (-ų) dangtelį (-ius).
- Flakono dangtelį (-ius) išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

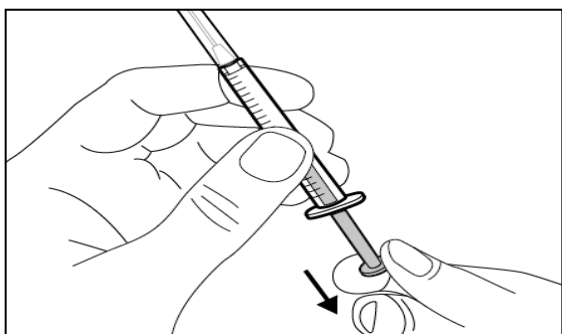


- Nuvalykite flakono (-ų) kamščio viršų alkoholiu suvilgytu tamponu.

2 veiksmas. Pritvirtinkite įtraukimo adatą su filtru prie švirkšto.

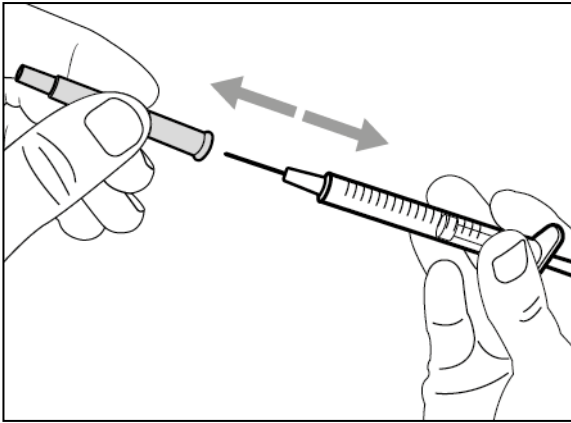


- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite įtraukimo adatą su filtru, kol ji tvirtai prisitvirtins prie švirkšto.



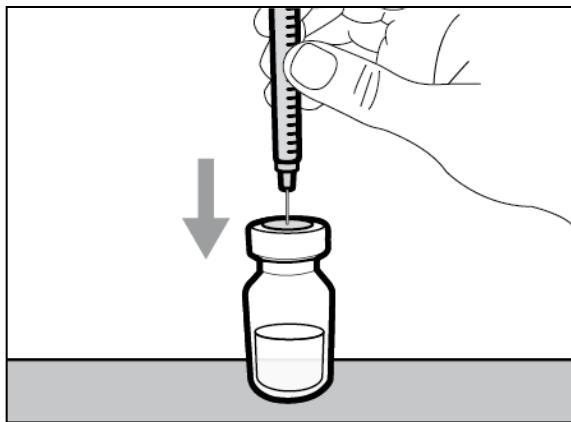
- Lėtai atitraukite švirkšto stūmoklį ir įtraukite į švirkštą oro, kad jo tūris atitiktų paskirtą vaisto dozę.

3 veiksmas. Nuimkite įtraukimo adatos dangtelį.

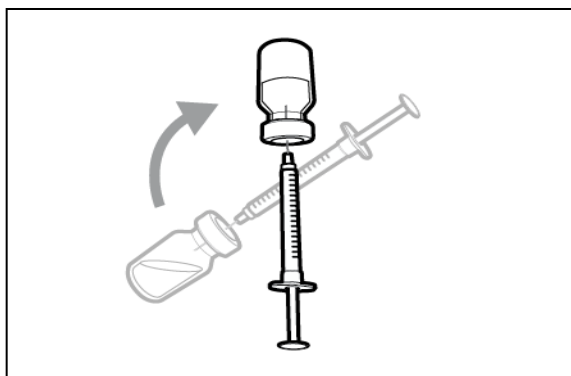


- Švirkštą laikykite už jo cilindro su aukštyn nukreipta įtraukimo adata.
- Atsargiai nuimkite įtraukimo adatos dangtelį traukdami tiesiai nuo savęs. **Neišmeskite dangtelio. Įtraukimo adatos dangtelį padėkite ant švaraus lygaus paviršiaus.** Įtraukus vaisto Jums vėl reikės uždėti įtraukimo adatos dangtelį.
- **Nelieskite** adatos viršūnės ir nedėkite jos ant kokio nors paviršiaus, jeigu jau nuėmėte adatos dangtelį.

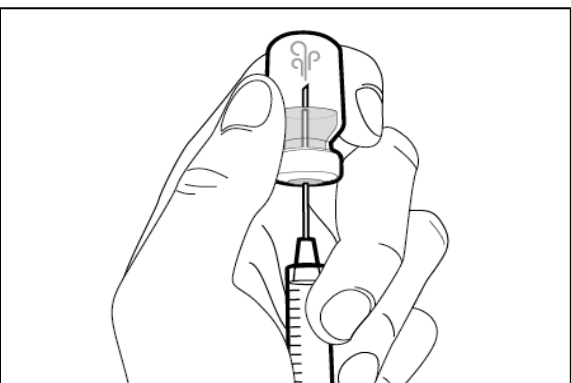
4 veiksmas. Įstumkite orą į flakoną.



- Laikykite flakoną ant lygaus paviršiaus ir įdurkite įtraukimo adatą su švirkštu tiesiu judesiu žemyn į flakono kamščio **centrą**.

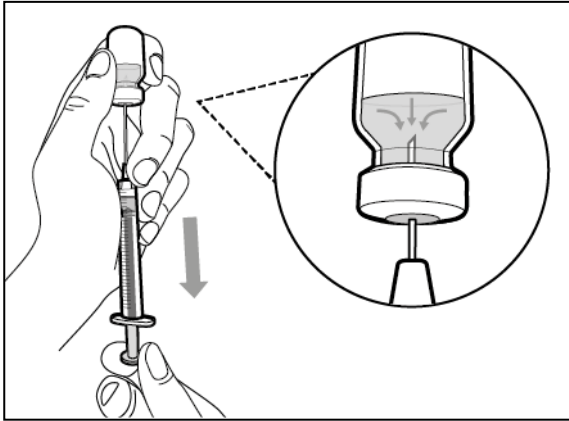


- Laikykite adatą įdurtą į flakoną ir flakoną apverskite dugnu aukštyn.



- Laikydami aukštyn nukreiptą adatą, stumkite švirkšto stūmoklį bei įstumkite orą iš švirkšto **virš tirpalo**.
- Laikykite pirštu nuspaustą švirkšto stūmoklį.
 - **Nestumkite** oro į vaisto tirpalą, kadangi jame gali susidaryti oro burbuliukų ar putų.

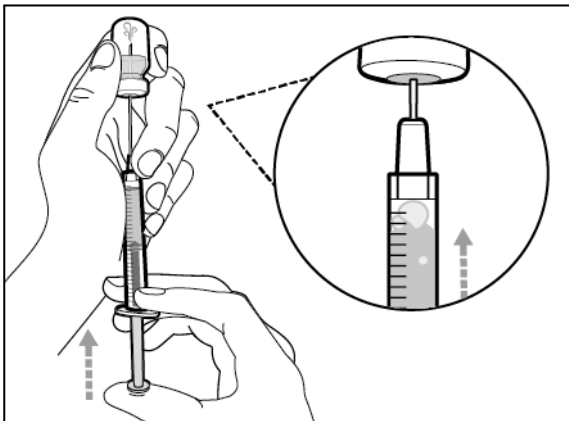
5 veiksmas. Įtraukite vaisto į švirkštą.



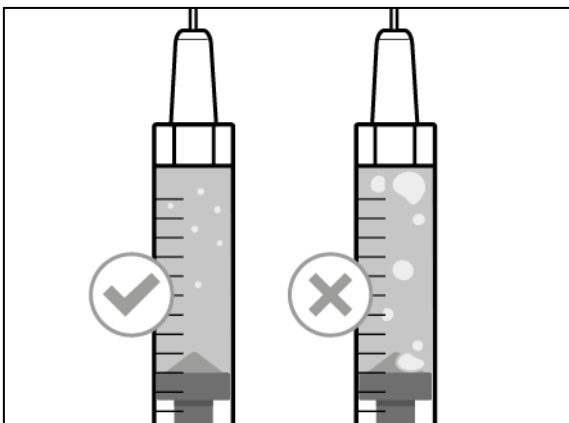
- Patraukite adatos viršūnę žemyn, kad ji atsidurtų **vaisto tirpale**.
- Laikydami aukštyn nukreiptą švirkštą, lėtai traukite švirkšto stūmoklį žemyn ir **pipildykite švirkštą** kiek didesniu **vaisto** kiekiu nei Jums paskirtoji jo dozė.
- **Tvirtai laikykite stūmoklį**, kad jis nejudėtų į švirkštą.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

Svarbu: jeigu Jums paskirtoji dozė yra didesnė nei flakone esančio Hemlibra tūris, **ištraukite visą tirpalą** ir pereikite prie skyriaus „Kelių flakonų vartojimas“ nurodymų.

6 veiksmas. Pašalinkite oro burbuliukus.



- Dar neištraukite adatos iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nesudarė didelių oro burbuliukų. Dėl didelių oro burbuliukų Jums gali būti suleista mažesnė dozė.



- **Didesnius oro burbuliukus pašalinkite** švelniai **tapšnodami** švirkšto stūmoklį pirštais, kol oro burbuliukai pakils link švirkšto viršūnės. Pastumkite adatos viršūnę **virš tirpalo** ir lėtai stumkite stūmoklį aukštyn bei išstumkite oro burbuliukus iš švirkšto.
- Jeigu švirkšte esantis vaisto tirpalo kiekis dabar yra lygus ar mažesnis nei Jums paskirtoji dozė, patraukite adatos viršūnę žemyn, kad ji atsidurtų **tirpale** ir lėtai **patraukite** stūmoklį žemyn, kol turėsite **didesnį** vaisto tirpalo kiekį nei Jums **paskirtoji dozė**.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.
- Kartokite anksčiau nurodytus veiksmus, kol pašalinsite visus didesnius oro burbuliukus.

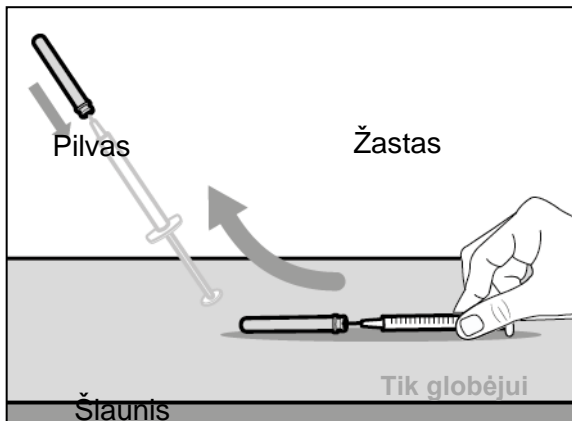
Pastaba: prieš pereidami prie kitų veiksmų įsitikinkite, kad švirkšte yra pakankamas tirpalo kiekis, kad galėtumėte suleisti reikiamą dozę. Jeigu negalite įtraukti viso vaisto, pakreipkite flakoną, kad pasiektumėte likusį tirpalo kiekį



Nenaudokite įtraukimo adatos vaistui suleisti, kadangi gali pasireikšti skausmas ar kraujavimas.

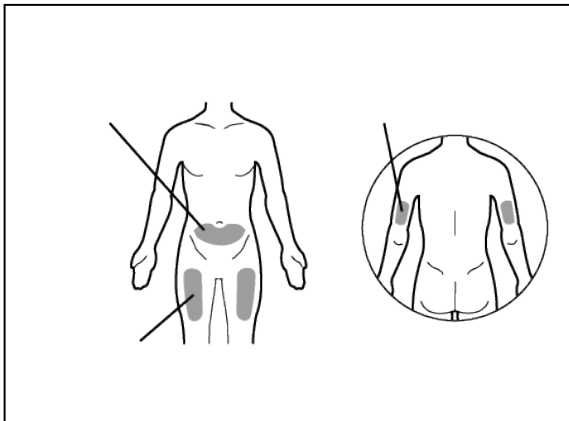
2. INJEKCIJA

7 veiksmas. Uždėkite dangtelį ant įtraukimo adatos.



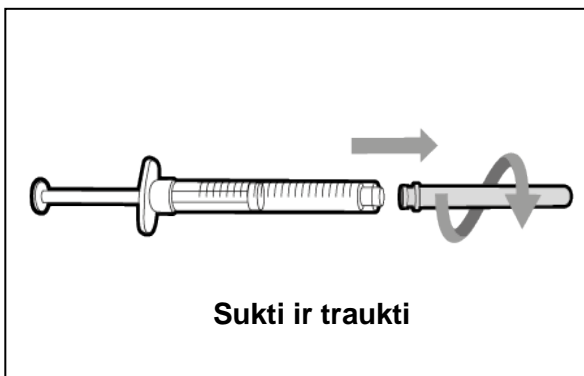
- Ištraukite švirkštą su įtraukimo adata iš flakono.
- **Viena ranka įkiškite** įtraukimo adatos viršūnę į dangtelį ir paverskite **aukštyn**, kad adata užsidengtų.
- Kai dangtelis bus uždėtas ant įtraukimo adatos, **viena ranka** pastumkite dangtelį link švirkšto, kad jis gerai prisitvirtintų; tokiu būdu apsaugosite, kad atsitiktinai neįsidurtumėte adata.

8 veiksmas. Nuvalykite injekcijos vietą.



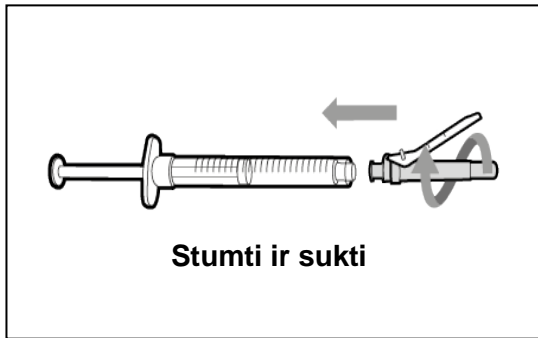
- Pasirinkite ir **nuvalykite** injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.

9 veiksmas. Nuimkite nuo švirkšto panaudotą įtraukimo adatą.



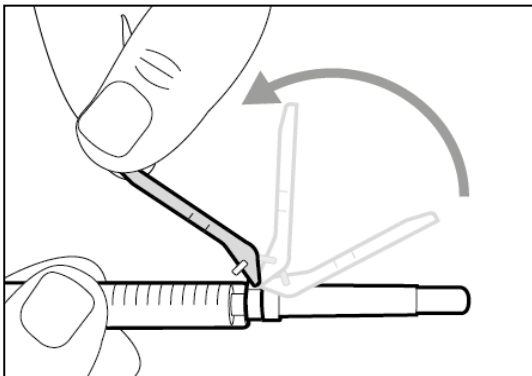
- Sukdami prieš laikrodžio rodyklę ir švelniai traukdami nuimkite panaudotą įtraukimo adatą nuo švirkšto.
- Panaudotą įtraukimo adatą išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

10 veiksmas. Prie švirkšto pritvirtinkite injekcinę adatą.



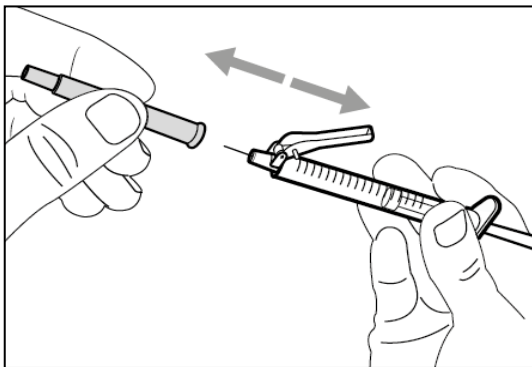
- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite injekcinę adatą, kol ji tvirtai prisitvirtins prie švirkšto.

11 veiksmas. Pasukite apsauginį gaubtą.



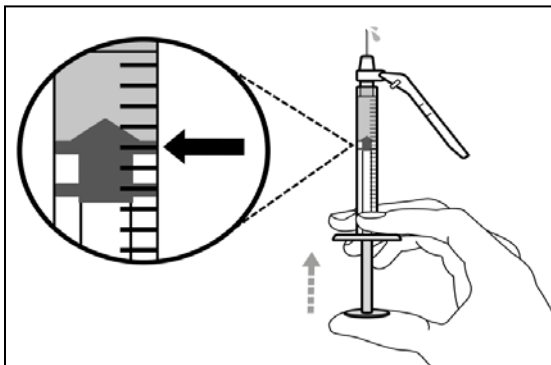
- Pasukite apsauginį gaubtą nuo adatos **link** švirkšto stūmoklio.

12 veiksmas. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį.



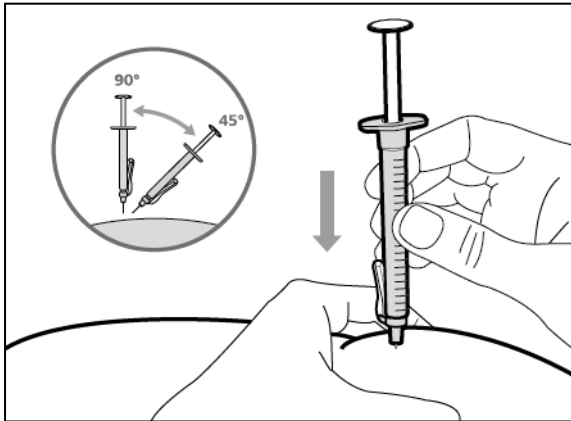
- **Atsargiai** nuimkite prie švirkšto pritvirtintos injekcinės adatos dangtelį.
- Dangtelį išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.
- **Nelieskite** adatos viršūnės ir neprisilieskite adata prie jokio paviršiaus.
- Nuėmus injekcinės adatos dangtelį, švirkšte esantį vaistą reikia suleisti ne vėliau kaip per 5 minutes.

13 veiksmas. Nustatykite stūmoklį ties paskirtosios dozės padala.



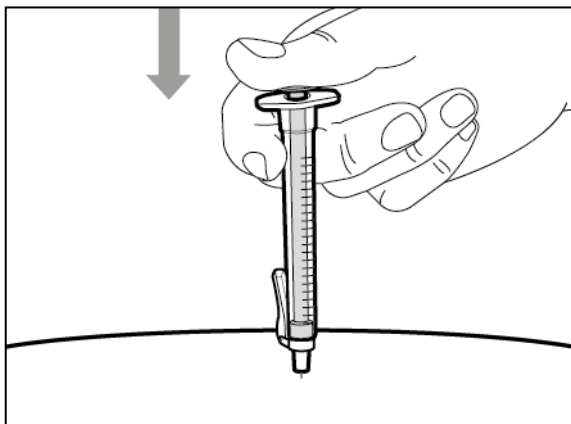
- Laikydami švirkštą nukreiptą adata aukštyn, lėtai stumkite stūmoklį iki Jums paskirtosios dozės padalos.
 - **Patikrinkite savo dozę**, įsitikinkite, kad viršutinis stūmoklio kraštas yra vienoje linijoje su ant švirkšto cilindro pažymėta Jums paskirtosios dozės padala.

14 veiksmas. Vaisto suleidimas po oda (poodinė injekcija).



- Suimkite pasirinktos injekcijos vietos odą ir greitu bei tvirtu judesiu įdurkite visą adatą į odą **45-90° kampu**. **Nelaikykite** ir nestumkite stūmoklio, kai įduriate adatą.
- Nekeiskite švirkšto padėties ir paleiskite suimtą injekcijos vietos odą.

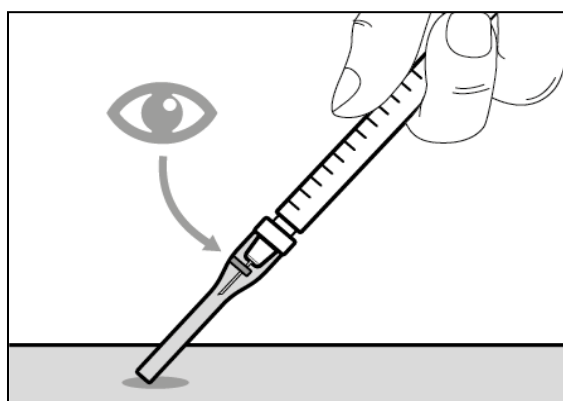
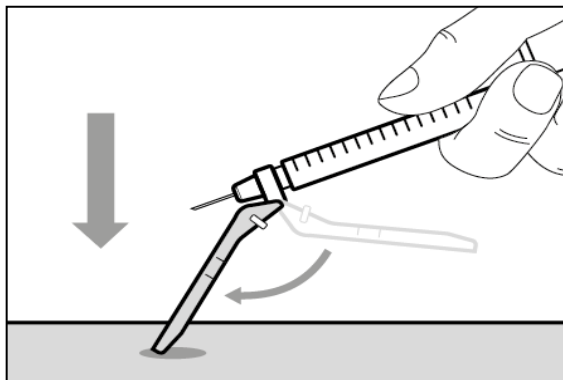
15 veiksmas. Suleiskite vaistą.



- Lėtai suleiskite visą vaisto tirpalą švelniai stumdami stūmoklį žemyn iki galo.
- Ištraukite adatą ir švirkštą iš injekcijos vietos odos tuo pačiu kampu, kaip įdūrėte.

3. TVARKYMAS

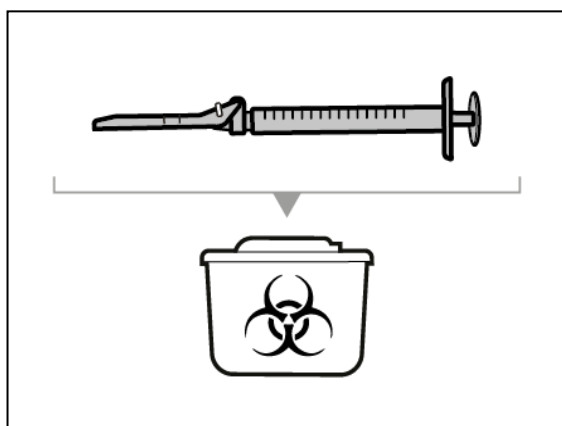
16 veiksmas. Uždenkite adatą apsauginiu gaubtu.



- Pasukite apsauginį gaubtą pirmyn 90° kampu, lenkdami nuo švirkšto stūmoklio.
- **Viena ranka laikydami švirkštą, spauskite apsauginį gaubtą žemyn** remdami į lygų paviršių tvirtu bei greitu judesiu, kol išgirsite „spragtelėjimą“.

- Jeigu „spragtelėjimo“ neišgirdote, pažiūrėkite, ar apsauginis gaubtas visiškai uždengia adatą.
- Visą laiką laikykite pirštus už apsauginio gaubto ir toliau nuo adatos.
- **Nenuimkite** injekcinės adatos.

17 veiksmas. Išmeskite švirkštą bei adatą.

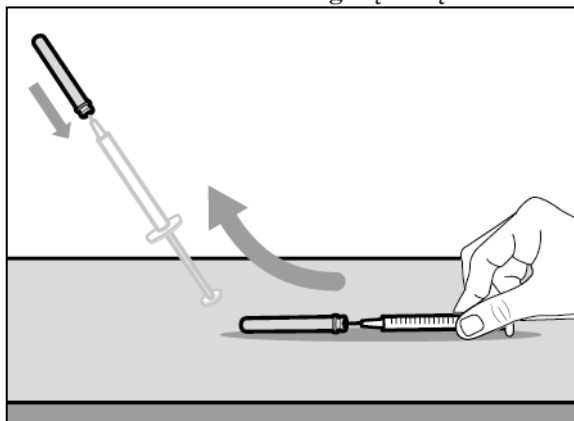


- Panaudotas adatas ir švirkštus įmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę iškart po panaudojimo. Daugiau informacijos pateikiama skyriuje „Vaisto ir injekcijos priemonių tvarkymas“.
- **Nebandykite** nuimti panaudotos injekcinės adatos nuo panaudoto švirkšto.
- **Nebandykite** injekcinės adatos uždengti dangteliu.
- **Svarbu:** visada laikykite aštriems daiktams skirtą talpyklę vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Visus panaudotus dangtelius, flakonus, adatas ir švirkštus nedelsiant išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

Kelių flakonų vartojimas

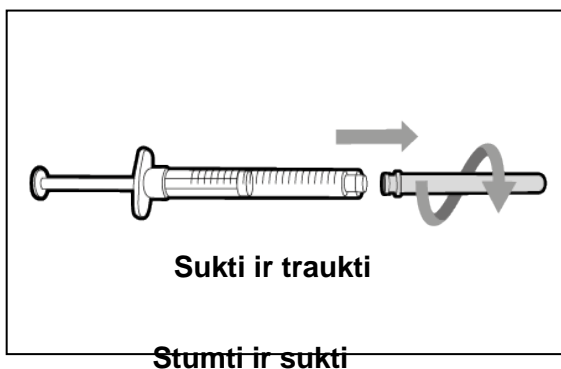
Jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną, kad suleistumėte Jums paskirtą vaisto dozę, laikykitės toliau nurodytų veiksmų po to, kai įtraukėte vaisto iš pirmojo flakono, kaip aprašyta 5 veiksmė. Kiekvienam flakonui būtina naudoti naują įtraukimo adatą.

A veiksmas. Uždėkite dangtelį ant įtraukimo adatos.



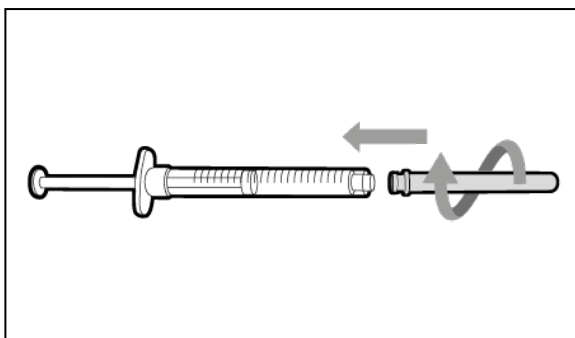
- Ištraukite švirkštą su įtraukimo adata iš pirmojo flakono.
- **Viena ranka įkiškite** įtraukimo adatos viršūnę į dangtelį ir **paverskite aukštyn**, kad adata užsidengtų.
- Kai dangtelis bus uždėtas ant įtraukimo adatos, **viena ranka** pastumkite dangtelį link švirkšto, kad jis gerai prisitvirtintų; tokiu būdu apsisaugosite, kad atsitiktinai neįsidurtumėte adata.

B veiksmas. Nuimkite nuo švirkšto panaudotą įtraukimo adatą.



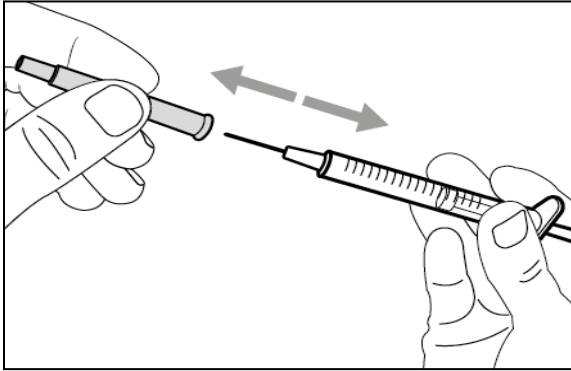
- Sukdami prieš laikrodžio rodyklę ir švelniai traukdami nuimkite panaudotą įtraukimo adatą nuo švirkšto.
- Panaudotą įtraukimo adatą išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

C veiksmas. Pritvirtinkite kitą įtraukimo adatą su filtru prie švirkšto.



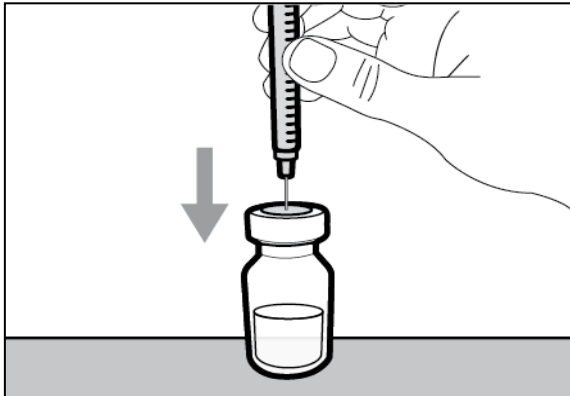
- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite kitą įtraukimo adatą, kol ji tvirtai prisitvirtins prie to paties švirkšto.
- Lėtai atitraukite švirkšto stūmoklį ir įtraukite į švirkštą šiek tiek oro.

D veiksmas. Nuimkite įtraukimo adatos dangtelį.

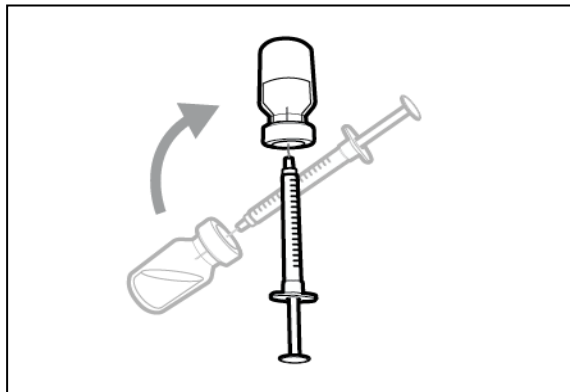


- Švirkštą laikykite už jo cilindro su aukštyn nukreipta įtraukimo adata.
- Atsargiai nuimkite įtraukimo adatos dangtelį traukdami tiesiai nuo savęs. **Neišmeskite dangtelio.** Įtraukus vaisto Jums vėl reikės uždėti įtraukimo adatos dangtelį.
- **Nelieskite** adatos viršūnės.

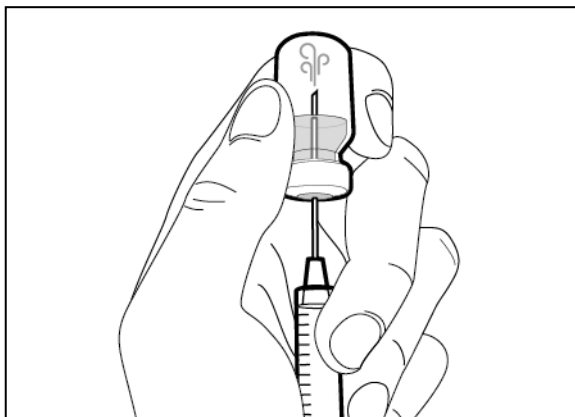
E veiksmas. Įstumkite orą į flakoną.



- Laikykite naują flakoną ant lygaus paviršiaus ir įdurkite naują įtraukimo adatą su švirkštu tiesiu judesiu žemyn į flakono kamščio **centrą**.

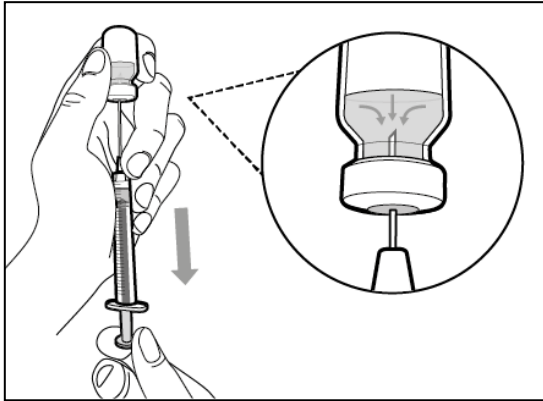


- Laikykite adatą įdurtą į flakoną ir flakoną apverskite dugnu aukštyn.



- Laikydami aukštyn nukreiptą adatą, stumkite švirkšto stūmoklį bei įstumkite orą iš švirkšto **virš tirpalo**.
- Laikykite pirštu nuspaustą švirkšto stūmoklį.
- **Nestumkite** oro į vaisto tirpalą, kadangi jame gali susidaryti oro burbuliukų ar putų.

F veiksmas. Įtraukite vaisto į švirkštą.



- Patraukite adatos viršūnę žemyn, kad ji atsidurtų **vaisto tirpale**.
- Laikydami aukštyn nukreiptą švirkštą, lėtai traukite švirkšto stūmoklį žemyn ir **pripildykite švirkšto cilindrą** kiek didesniu **vaisto** kiekiu nei Jums paskirtoji jo dozė.
- **Tvirtai laikykite stūmoklį**, kad jis nejudėtų į švirkštą.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

Pastaba: prieš pereinami prie kitų veiksmų įsitikinkite, kad švirkšte yra pakankamas tirpalo kiekis, kad galėtumėte suleisti reikiamą dozę. Jeigu negalite įtraukti viso vaisto, pakreipkite flakoną, kad pasiektumėte likusį tirpalo kiekį.

⚠ Nenaudokite įtraukimo adatos vaistui suleisti, kadangi galite susižaloti, gali pasireikšti skausmas ar kraujavimas.

Pakartokite veiksmus nuo A iki F kiekvieną kartą, kai vartojate papildomą flakoną, kol švirkšte turėsite šiek tiek daugiau vaisto nei Jums paskirtoji dozė. Pabaigę šiuos veiksmus, laikykite įtraukimo adatą įdurtą į flakoną ir grįžkite prie 6-ojo veiksmo „Pašalinkite oro burbuliukus“. Toliau tęskite likusius veiksmus.

Flakono adapteris su filtru
Pasirinkimo galimybė
(vaisto įtraukimui iš flakono į švirkštą)



Vartojimo instrukcija
Hemlibra
Injekcija
Vienos dozės flakonas (-ai)

Prieš pradėdami leisti Hemlibra privalote perskaityti Vartojimo instrukciją, įsitikinkite, kad ją supratote, ir jos laikykitės. Sveikatos priežiūros specialistas turėtų Jums parodyti, kaip reikia paruošti, išmatuoti reikiamą dozę ir tinkamai suleisti Hemlibra, prieš Jums tai darant pirmąjį kartą. Iškilus bet kokių klausimų, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

Svarbi informacija:

Nesivadovaukite šiomis instrukcijomis, kai Hemlibra įtraukimui iš flakono naudojate įtraukimo adatą. Šios vartojimo instrukcijos skirtos tik Flakono adapteriui.

- **Neleiskite** vaisto sau ar kam nors kitam, kol sveikatos priežiūros specialistas neparodė, kaip tą reikia padaryti.
- Įsitinkite, kad ant dėžutės ir flakono etiketės nurodytas „Hemlibra“ pavadinimas.
- Prieš atidarydami flakoną perskaitykite jo etiketę ir įsitinkite, kad turite tinkamo stiprumo vaistą ir galėsite suleisti tinkamą Jums paskirtą dozę. Jums gali reikėti suleisti daugiau kaip 1 flakoną, kad suvartotumėte reikalingą dozę.
- Patikrinkite ant dėžutės ir flakono etiketės nurodytą tinkamumo laiką. **Nevartokite** vaisto, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- **Flakoną vartokite tik vieną kartą.** Suleidus dozę, visą Hemlibra flakone likusį tirpalą reikia išmesti. Nelaikykite nesuvalytą vaisto flakone ir nevartokite jo vėliau.
- **Naudokite tik tuos švirkštus, flakono adapterius bei injekcines adatas, kuriuos paskyrė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas.**
- **Naudokite švirkštus, flakono adapterius bei injekcines adatas tik vieną kartą. Panaudotus dangtelius, flakonus, flakono adapterius, švirkštus ir adatas reikia išmesti.**
- Jeigu Jums paskirta dozė yra didesnė kaip 2 ml, Jums reikės suleisti daugiau nei vieną Hemlibra injekciją po oda; kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą, kuris pateiks vaisto suleidimo nurodymus.
- Hemlibra būtina suleisti tik po oda.

Hemlibra flakonų laikymas:

- Flakoną laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). **Negalima** užšaldyti.
- Flakoną laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytą flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30°C) ne ilgiau kaip 7 dienas. Palaikius kambario temperatūroje, neatidarytus flakonus galima vėl įdėti į šaldytuvą. Bendrasis šio vaisto laikymo laikas ne šaldytuve kambario temperatūroje neturi viršyti 7 dienų.
- Išmeskite flakonus, kurie buvo laikyti kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas arba kurie buvo laikyti aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
- Flakonus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Flakoną iš šaldytuvo išimkite likus 15 minučių iki vaisto vartojimo ir prieš suleidami leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros (žemesnės kaip 30°C).
- **Negalima** flakono purtyti.

Flakono adapterių, adatų ir švirkštų laikymas:

- Flakono adapterius, injekcinės adatas ir švirkštus laikykite sausoje vietoje.
- Flakono adapterius, injekcinės adatas ir švirkštus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Vaisto ir kitų priemonių apžiūra:

- Paruoškite visas toliau išvardytas priemones, kad pasiruoštumėte ir suleistumėte vaistą.
- **Patikrinkite** ant dėžutės, flakono etiketės ir toliau išvardytų priemonių nurodytą tinkamumo laiką. **Nevartokite** jų, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- **Nevartokite** flakono, jeigu:
 - tirpalas yra drumstas, neskaidrus ar pasikeitusi jo spalva;
 - tirpale yra matoma dalelių;
 - jeigu nukritęs kamštį dengiantis dangtelis.
- Apžiūrėkite, ar priemonės nepažeistos. **Nenaudokite** priemonių, jeigu jos atrodo pažeistos arba jeigu jas numetėte.
- Padėkite visas priemones ant švaraus, gerai apšviesto ir lygaus paviršiaus.

Dėžutėje tiekama:

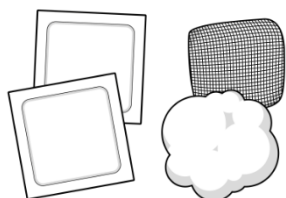


- **Flakonas, kuriame yra vaisto**



- **Hemlibra vartojimo instrukcija**

Dėžutėje netiekama:



- **Alkoholiu suvilgyti tamponai**

Pastaba: jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną norint suleisti paskirtąją dozę, kiekvienam flakonui būtinai naudokite naują alkoholiu suvilgytą tamponą.

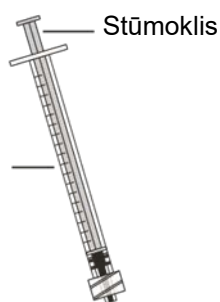
- **Marlė**
- **Vatos tamponas**



- **Flakono adapteris su filtru** (kurį reikia uždėti ant flakono viršaus).

Pastaba: naudojamas vaisto įtraukimui iš flakono į švirkštą. Jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną norint suleisti paskirtąją dozę, kiekvienam flakonui būtinai naudokite naują flakono adapterį.

- ⚠ **Injekcinės adatos nedurkite į flakono adapterį.**



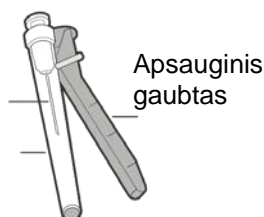
- **Švirkštas su nedidelio nenaudingo tūrio (NNT) stūmokliu**

Svarbu:

- Injekcijos tūriui iki 1 ml naudokite **1 ml NNT švirkštą**.
- Injekcijos tūriui virš 1 ml naudokite **2 ml arba 3 ml NNT švirkštą**.

Pastaba: Nenaudokite 2 ml arba 3 ml NNT švirkštų mažesnėms kaip 1 ml dozėms suleisti.

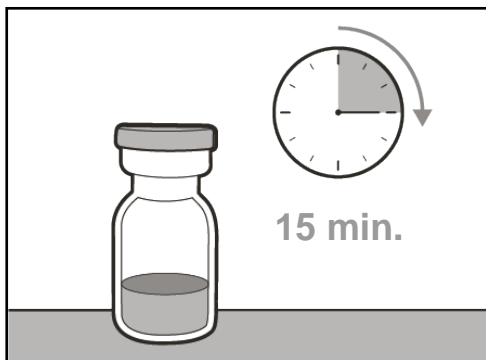
- Injekcinė adata su apsauginiu gaubtu (skirta vaistui suleisti).
- Injekcinės adatos **nedurkite** į flakono adapterį ir **nenaudokite** injekcinės adatos vaisto įtraukimui iš flakono.





- **Aštriems daiktams išmesti skirta talpyklė**

Pasiruošimas:



- Prieš suleidžiant leiskite flakonui (-ams) sušilti iki kambario temperatūros, todėl maždaug 15 minučių palaikykite juos ant švaraus lygaus paviršiaus ir saugokite nuo tiesioginių saulės spindulių.
- Flakono **nešildykite** jokiais kitais būdais.
- Gerai **nusiplaukite rankas** muilu ir vandeniu.

Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas:



- Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Leiskite odai nudžiūti maždaug 10 sekundžių.
- Prieš injekciją nuvalytos odos nelieskite, nevedinkite ir nepūskite.

Vaisto galite suleisti į:

- šlaunį (priekinę vidurinę jos dalį);
- pilvo sritį, išskyrus 5 cm zoną aplink bambą;
- išorinę žasto dalį (tik tuomet, kai injekciją suleidžia globėjas).
- Kiekvienai injekcijai turite pasirinkti kitą injekcijos vietą, bent 2,5 cm toliau nuo bet kurios anksčiau suleistos injekcijos srities.
- **Neleiskite vaisto į tas sritis, kurios gali būti dirginamos diržo ar drabužių juostos.**
- **Neleiskite vaisto į apgamus, randus, kraujosruvas ar tas sritis, kurių oda yra skausminga, paraudusi, sukietėjusi ar pažeista.**

Svirkšto injekcijai paruošimas:

- Vaisto įtraukus į švirkštą, vaistą reikia suleisti nedelsiant.
- Nuėmus injekcinės adatos dangtelį, švirkšte esantį vaistą reikia suleisti po oda ne vėliau kaip per 5 minutes.
- **Nelieskite** adatų ir nedėkite jų ant stalo, jeigu jau nuėmėte jų dangtelį.
- **Nenaudokite** švirkšto, jeigu adata prisilietė prie bet kokio paviršiaus.

Svarbi informacija po vaisto suleidimo:

- Jeigu injekcijos vietoje pastebėjote kraujo lašelį, injekcijos vietą bent 10 sekundžių galite prispausti steriliu vatos tamponu ar marle, kol kraujavimas sustos.
- Jeigu susidaro kraujosruva (nedidelė kraujavimo sritis po oda), injekcijos vietą taip pat galima švelniai prispausti ledo pakuote. Jeigu kraujavimas nesustoja, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.
- Suleidus vaisto injekcijos vietos **netrinkite**.

Vaisto ir injekcijos priemonių tvarkymas:

Svarbu: aštriems daiktams skirtą talpyklę visada laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

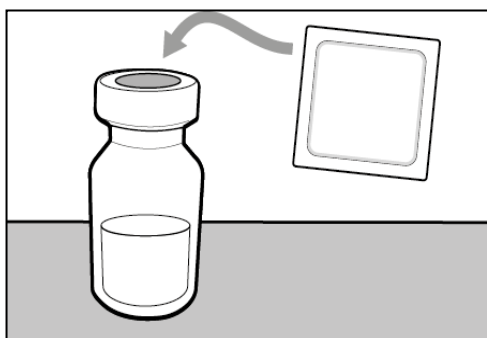
- Visus panaudotus dangtelius, flakonus, flakonų adapterius, adatas bei švirkštus reikia išmesti į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.
- Panaudotus flakono adapterius, adatas ir švirkštus nedelsiant išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę. Nesupakuotų dangtelių, flakonų, adatų ir švirkštų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis
- Jeigu neturite aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės, galite naudoti šiukšlių dėžę:
 - kuri yra pagaminta iš patvaraus plastiko;
 - kurią galima sandariai uždaryti nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai negalėtų iškristi;
 - kuri gali stabiliai stovėti ją naudojant;
 - kuri nepraleidžia skysčių;
 - kuri yra tinkamai pažymėta įspėjamuoju ženklu, kad joje yra pavojingų atliekų.
- Kai aštriems daiktams laikyti skirta talpyklė beveik prisipildo, turite laikytis vietinių rekomendacijų ir ją tinkamai sutvarkyti bei išmesti.
- Panaudotos aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis, nebent vietinės rekomendacijos leidžia tai daryti. Panaudotos aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės **negalima** išmesti į taros rūšiavimo talpas.

1. PARUOŠIMAS

1 veiksmas. Nuimkite flakono dangtelį ir nuvalykite viršų.

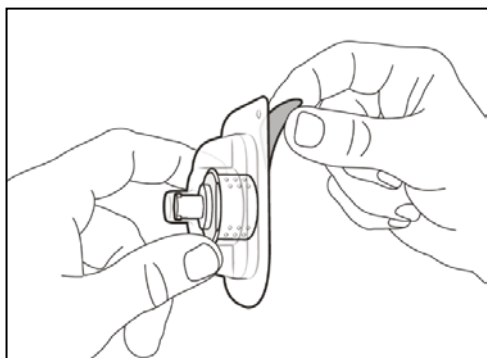


- Nuimkite flakono (-ų) dangtelį (-ius).
- Flakono dangtelį (-ius) išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

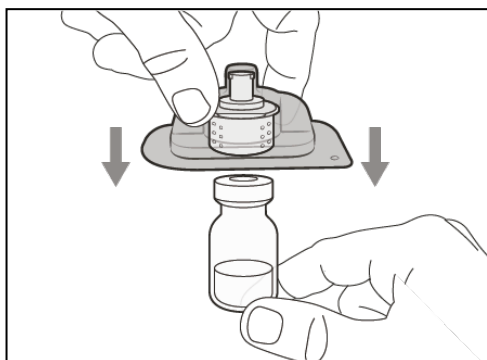


- Nuvalykite flakono (-ų) kamščio viršų alkoholiu suvilgytu tamponu.

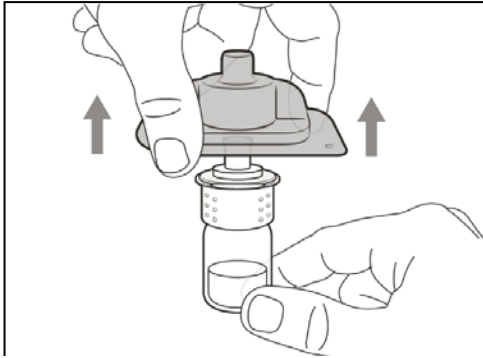
2 veiksmas. Įstumkite flakono adapterį į flakoną.



- Nuplėškite plėvelę ir atidarykite lizdinę pakuotę.
- ⚠ ⚠ **Neišimkite** flakono adapterio iš skaidrios plastikinės lizdinės pakuotės.

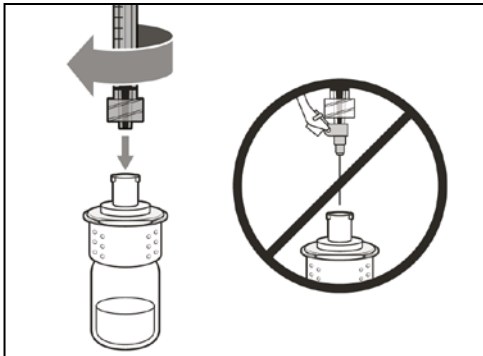


- Stipriai įspauskite plastikinę lizdinę pakuotę su flakono adapteriu į flakoną, kol išgirsite „spragtelėjimą“.



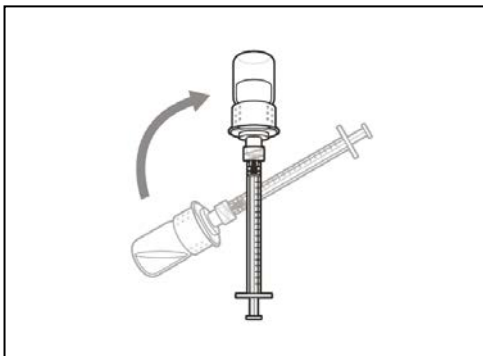
3 veiksmas. Prijunkite švirkštą prie flakono adapterio.

- Nuimkite ir išmeskite plastikinę lizdinę pakuotę.
- **Nelieskite** flakono adapterio viršaus.

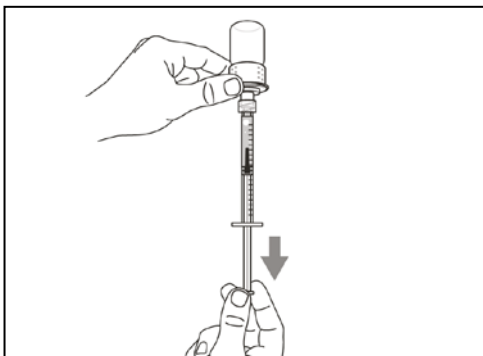


4 veiksmas. Įtraukite vaisto į švirkštą.

- Nuimkite švirkšto dangtelį (jei reikia).
- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite švirkštą prie flakono adapterio, kol jis tvirtai prisitvirtins.
- Injekcinės adatos **nedurkite** į flakono adapterį.



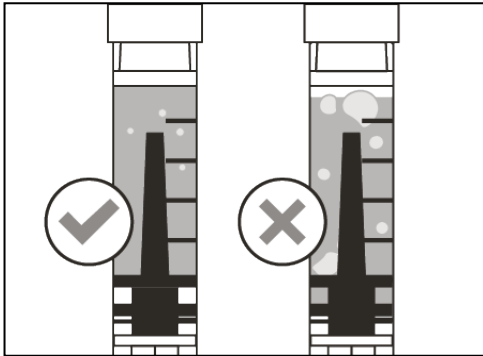
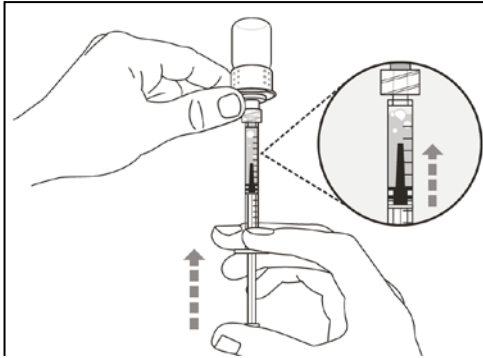
- Laikykite flakono adapterį prijungtą prie švirkšto ir flakoną apverskite dugnu aukštyn.



- Laikydami aukštyn nukreiptą švirkštą, lėtai traukite švirkšto stūmoklį žemyn ir **pipildykite švirkštą** kiek didesniu **vaisto** kiekiu nei Jums paskirtoji jo dozė.
- **Tvirtai laikykite stūmoklį**, kad jis nejudėtų į švirkštą.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

Svarbu: jeigu Jums paskirtoji dozė yra didesnė nei flakone esančio Hemlibra tūris, **ištraukite visą tirpalą** ir pereikite prie skyriaus „**Kelių flakonų vartojimas**“ nurodymų.

5 veiksmas. Pašalinkite oro burbuliukus.

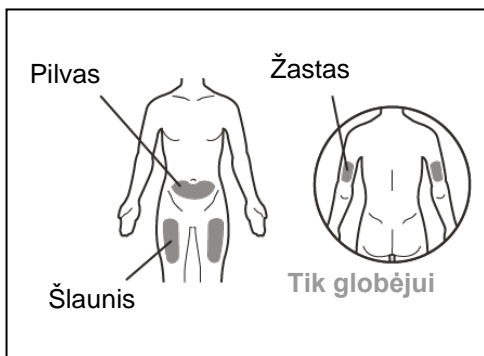


- Laikykite švirkštą prijungtą prie flakono ir patikrinkite, ar **švirkšte nesudarė didelių oro burbuliukų**. Dėl didelių oro burbuliukų Jums gali būti suleista mažesnė dozė.
- **Didesnius oro burbuliukus pašalinkite** švelniai **tapšnodami** švirkšto stūmoklį pirštu, kol oro burbuliukai pakils link švirkšto viršūnės. **Lėtai stumkite stūmoklį** bei išstumkite didelius oro burbuliukus iš švirkšto.
- Jeigu švirkšte esantis vaisto tirpalo kiekis dabar yra lygus ar mažesnis nei Jums paskirtoji dozė, lėtai patraukite stūmoklį žemyn, kol turėsite **didesnį** vaisto tirpalo kiekį nei Jums **paskirtoji dozė**.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.
- Kartokite anksčiau nurodytus veiksmus, kol pašalinsite visus didelius oro burbuliukus.

Pastaba: prieš pereinami prie kitų veiksmų įsitikinkite, kad švirkšte yra pakankamas tirpalo kiekis, kad galėtumėte suleisti reikiamą dozę.

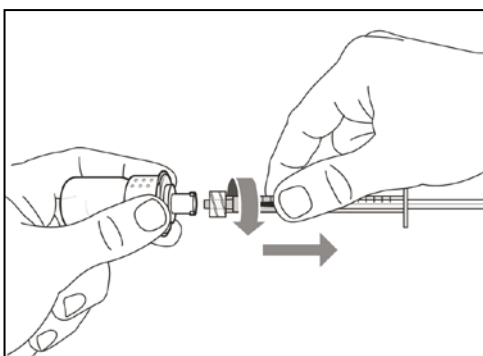
2. INJEKCIJA

6 veiksmas. Nuvalykite injekcijos vietą.



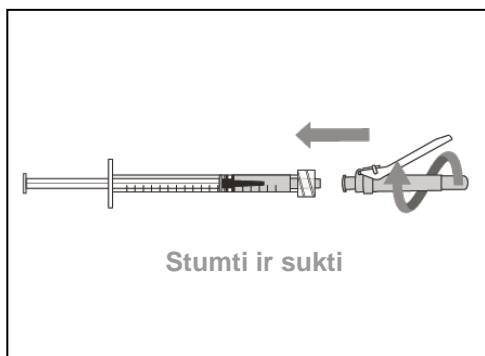
- Pasirinkite ir **nuvalykite** injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.

7 veiksmas. Nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio.



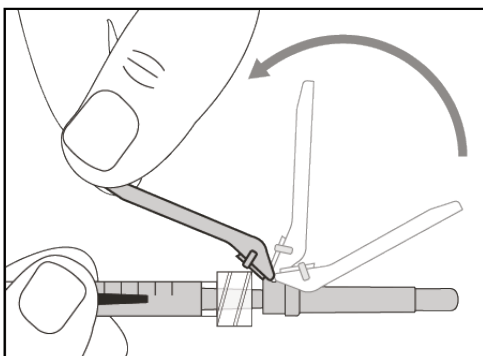
- Sukdami prieš laikrodžio rodyklę ir švelniai traukdami nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio.
- Panaudotą flakoną ir flakono adapterį išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

8 veiksmas. Prie švirkšto pritvirtinkite injekcinę adatą.



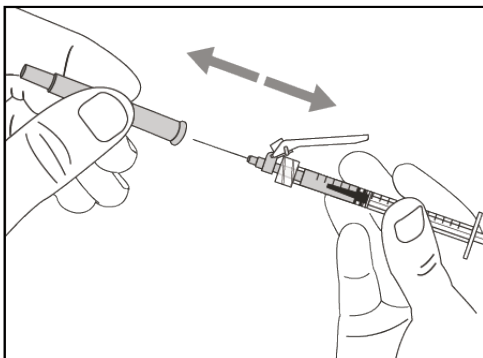
- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite injekcinę adatą, kol ji tvirtai prisitvirtins prie švirkšto.
- Injekcinės adatos **nedurkite** į flakono adapterį ir **nenaudokite** injekcinės adatos vaisto įtraukimui iš flakono.

9 veiksmas. Pasukite apsauginį gaubtą.



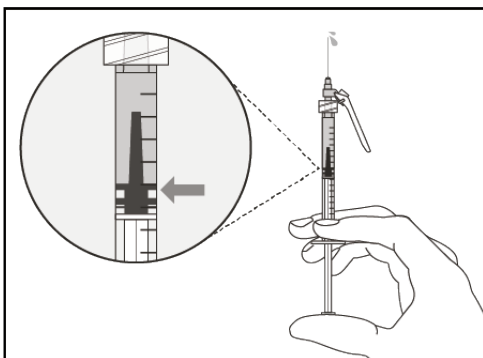
- Pasukite apsauginį gaubtą nuo adatos **link** švirkšto stūmoklio.

10 veiksmas. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį.



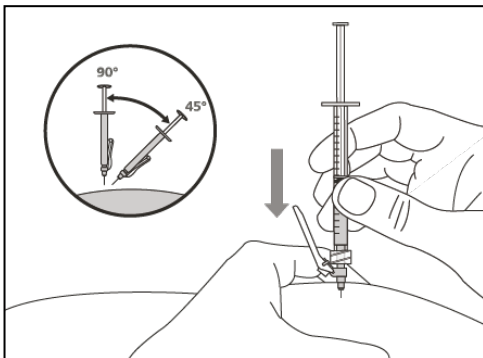
- **Atsargiai** nuimkite prie švirkšto pritvirtintos injekcinės adatos dangtelį.
- Dangtelį išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.
- **Nelieskite** adatos viršūnės ir neprisilieskite adata prie jokio paviršiaus.
- Nuėmus injekcinės adatos dangtelį, švirkšte esantį vaistą reikia suleisti ne vėliau kaip per 5 minutes.

11 veiksmas. Nustatykite stūmoklį ties paskirtosios dozės padala.



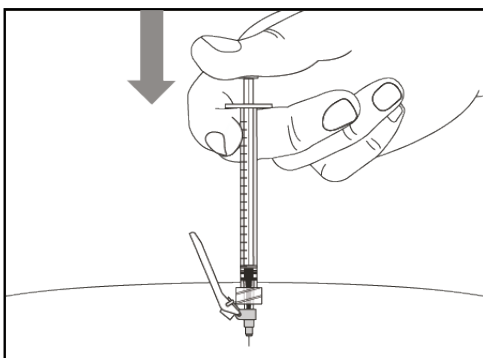
- Laikydami švirkštą nukreiptą adata aukštyn, lėtai stumkite stūmoklį iki Jums paskirtosios dozės padalos.
- **Patikrinkite savo dozę**, įsitikinkite, kad viršutinis stūmoklio kraštas yra vienoje linijoje su ant švirkšto cilindro pažymėta Jums paskirtosios dozės padala.

12 veiksmas. Vaisto suleidimas po oda (poodinė injekcija).



- Suimkite pasirinktos injekcijos vietos odą ir greitai bei tvirtu judesiu įdurkite visą adatą į odą **45-90° kampu**. **Nelaikykite** ir nestumkite stūmoklio, kai įduriate adatą.
- Nekeiskite švirkšto padėties ir paleiskite suimtą injekcijos vietos odą.

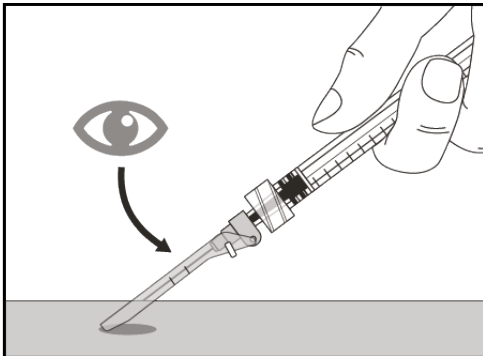
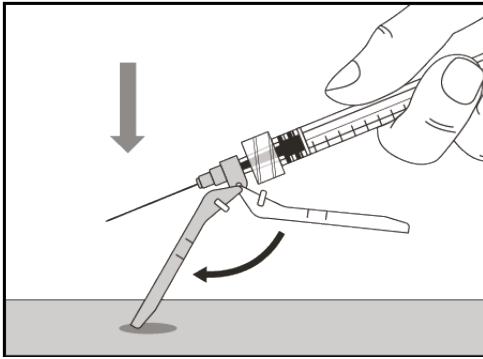
13 veiksmas. Suleiskite vaistą.



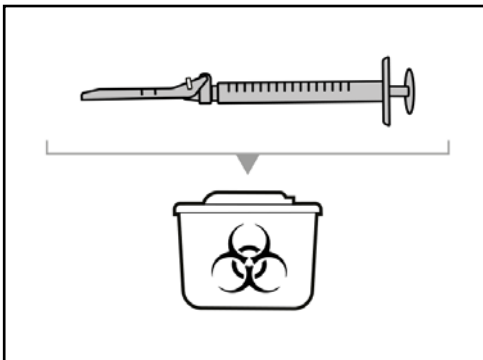
- Lėtai suleiskite visą vaisto tirpalą švelniai stumdami stūmoklį žemyn iki galo.
- Ištraukite adatą ir švirkštą iš injekcijos vietos odos tuo pačiu kampu, kaip įdūrėte.

3. TVARKYMAS

14 veiksmas. Uždenkite adatą apsauginiu gaubtu.



15 veiksmas. Išmeskite švirkštą bei adatą.

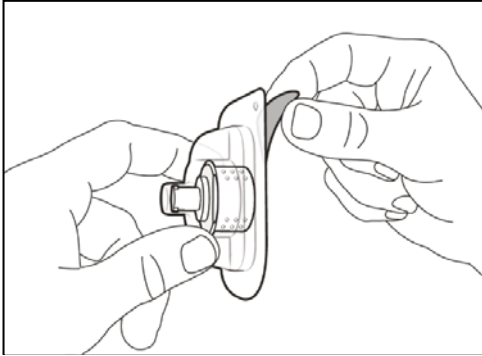


- Pasukite apsauginį gaubtą pirmyn 90° kampu, lenkdami nuo švirkšto stūmoklio.
- **Viena ranka laikydami švirkštą, spauskite apsauginį gaubtą žemyn** remdami į lygų paviršių tvirtu bei greitu judesiu, kol išgirsite „spragtelėjimą“.
- Jeigu „spragtelėjimo“ neišgirdote, pažiūrėkite, ar apsauginis gaubtas visiškai uždengia adatą.
- Visą laiką laikykite pirštus už apsauginio gaubto ir toliau nuo adatos.
- **Nenuimkite** injekcinės adatos.
- Panaudotas adatas ir švirkštus įmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę iškart po panaudojimo. Daugiau informacijos pateikiama skyriuje „Vaisto ir injekcijos priemonių tvarkymas“.
- **Nebandykite** nuimti panaudotos injekcinės adatos nuo panaudoto švirkšto.
- **Nebandykite** injekcinės adatos uždengti dangteliu.
- **Svarbu:** visada laikykite aštriems daiktams skirtą talpyklę vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Visus panaudotus dangtelius, flakonus, flakonų adapterius, adatas ir švirkštus nedelsiant išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

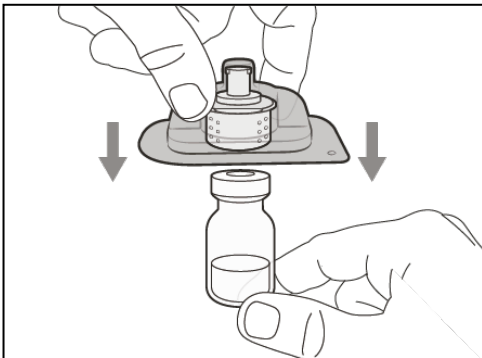
Kelių flakonų vartojimas

Jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną, kad suleistumėte Jums paskirtą vaisto dozę, laikykitės toliau nurodytų veiksmų po to, kai įtraukėte vaisto iš pirmojo flakono, kaip aprašyta 4 veiksmė. Kiekvienam flakonui būtina naudoti naują flakono adapterį.

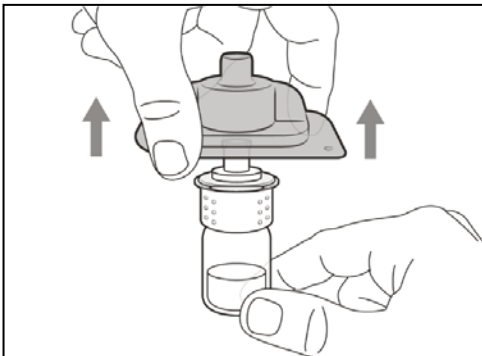
A veiksmas. Įstumkite naują flakono adapterį į naują flakoną.



- Nuplėškite plėvelę ir atidarykite lizdinę pakuotę.
- ⚠ **Neišimkite** flakono adapterio iš skaidrios plastikinės lizdinės pakuotės.

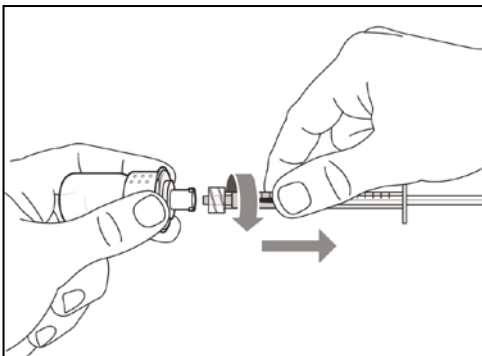


- Stipriai įspauskite plastikinę lizdinę pakuotę su flakono adapteriu į naują flakoną, kol išgirsite „spragtelėjimą“.



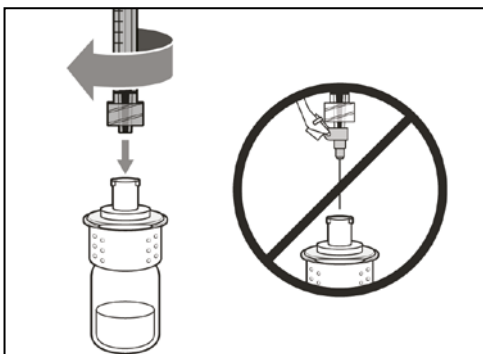
- Nuimkite ir išmeskite plastikinę lizdinę pakuotę.
- **Nelieskite** flakono adapterio viršaus.

B veiksmas. Nuimkite švirkštą nuo panaudoto flakono adapterio.



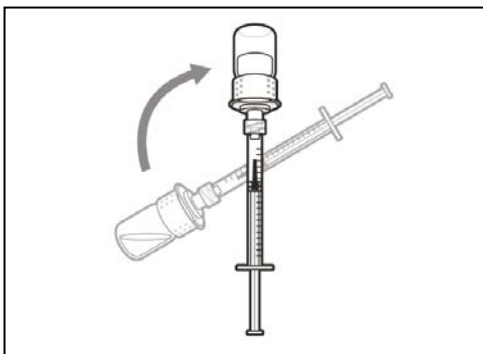
- Sukdami prieš laikrodžio rodyklę ir švelniai traukdami nuimkite įtraukimo švirkštą nuo panaudoto flakono adapterio.
- Panaudotą flakoną ir flakono adapterį išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

C veiksmas. Prijunkite švirkštą prie naujo flakono adapterio.

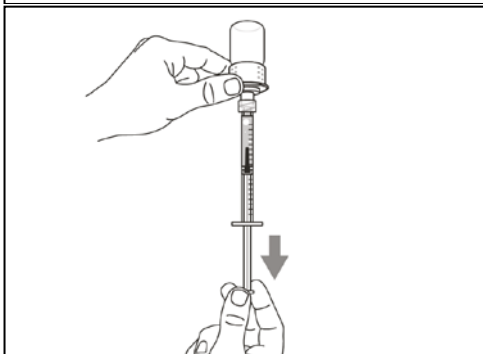


- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite tą patį švirkštą prie naujo flakono adapterio, kol jis tvirtai prisitvirtins.

D veiksmas. Įtraukite vaisto į švirkštą.



- Laikykite flakono adapterį prijungtą prie švirkšto ir flakoną apverskite dugnu aukštyn.



- Laikydami aukštyn nukreiptą švirkštą, lėtai traukite švirkšto stūmoklį žemyn ir **pripildykite švirkštą** kiek didesniu **vaisto** kiekiu nei Jums paskirtoji jo dozė.
- **Tvirtai laikykite stūmoklį**, kad jis nejudėtų į švirkštą.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

Pastaba: prieš pereidami prie kitų veiksmų įsitikinkite, kad švirkšte yra pakankamas tirpalo kiekis, kad galėtumėte suleisti reikiamą dozę.

Pakartokite veiksmus nuo A iki D kiekvieną kartą, kai vartojate papildomą flakoną, kol švirkšte turėsite šiek tiek daugiau vaisto nei Jums paskirtoji dozė. Pabaigę šiuos veiksmus, laikykite flakono adapterį pritvirtintą prie flakono ir grįžkite prie 5-ojo veiksmo „Pašalinkite oro burbuliukus“. Toliau tęskite likusius veiksmus.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Hemlibra 150 mg/ml injekcinis tirpalas emicizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio gydytojas Jums duos Paciento kortelę ir vadovą (pacientams ir jų globėjams), kuriuose pateikiama svarbi saugumo informacija, apie kurią turėtumėte žinoti. Visada turėkite Paciento kortelę su savimi ir parodykite visiems sveikatos priežiūros specialistams, vaistininkams arba laboratorinės medicinos specialistams, su kuriais konsultuojatės.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hemlibra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hemlibra
3. Kaip vartoti Hemlibra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hemlibra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Hemlibra ir kam jis vartojamas

Kas yra Hemlibra

Hemlibra sudėtyje yra veikliosios medžiagos emicizumabo. Jis priklauso vaistų, vadinamų monokloniniais antikūnais, grupei. Monokloniniai antikūnai yra tam tikro tipo baltymai, kurie atpažįsta ir prisijungia prie specifinių taikinių Jūsų organizme.

Kam Hemlibra vartojamas

Hemlibra yra vaistas, vartojamas gydyti visų amžiaus grupių pacientus, kurie serga hemofilija A (įgimta VIII faktoriaus stoka):

- kai jiems atsirado VIII faktoriaus inhibitorių; arba
- kai jiems VIII faktoriaus inhibitorių neatsirado ir kai yra:
 - sunki liga (VIII faktoriaus kiekis kraujyje yra mažesnis kaip 1 %),
 - vidutinio sunkumo liga (VIII faktoriaus kiekis kraujyje yra nuo 1 % iki 5 %), kai yra sunkaus kraujavimo fenotipas.

Hemofilija A yra įgimta būklė, kuri pasireiškia dėl VIII faktoriaus – svarbios medžiagos, būtinos kraujui sukrešėti ir bet kokiam kraujavimui sustoti, stokos organizme.

Šis vaistas apsaugo nuo kraujavimo arba sumažina kraujavimo epizodų skaičių šia liga sergantiems pacientams.

Kai kuriems hemofilija A sergantiems pacientams gali atsirasti VIII faktoriaus inhibitorių (antikūnų prieš VIII faktorių), kurie sutrikdo pakeičiamojo VIII faktoriaus veikimą.

Kaip Hemlibra veikia

Hemlibra atstato trūkstamo VIII faktoriaus, kuris reikalingas normaliam kraujo krešėjimui, funkciją. Hemlibra struktūra skiriasi nuo VIII faktoriaus struktūros, todėl VIII faktoriaus inhibitoriai šio vaisto poveikio nesutrikdo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hemlibra

Hemlibra vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija emicizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Hemlibra pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Labai svarbu prieš pradėdami vartoti Hemlibra pasitarti su gydytoju apie krešėjimo sistemą „apeinančiųjų preparatų“ vartojimą (tai vaistai, kurie padeda kraujui krešėti, tačiau kurie veikia kitokiu būdu nei VIII faktorius). **Tai reikalinga dėl to, kad gydymosi Hemlibra metu gali reikėti pakeisti „apeinančiųjų preparatų“ vartojimą.** „Apeinančiųjų preparatų“ pavyzdžiai yra aktyvintojo protrombino komplekso koncentratas (aPKK) ir rekombinantinis FVIIa (rFVIIa). Kai profilaktinį gydymą Hemlibra vartojantiems pacientams kartu paskiriama aPKK, gali pasireikšti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis.

Galimas sunkus šalutinis poveikis, kai vartojant Hemlibra kartu paskiriama aPKK

- **Raudonųjų kraujo ląstelių irimas (trombozinė mikroangiopatija)**
 - Tai yra sunki ir gyvybei pavojinga būklė.
 - Kai pacientams pasireiškia ši būklė, gali būti pažeidžiamas vidinis kraujagyslių paviršius, todėl smulkiosiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešuliai. Kai kuriais atvejais dėl to gali būti pažeidžiami inkstai ir kiti organai.
 - Reikia laikytis atsargumo priemonių, jeigu Jums yra padidėjusi šios būklės pasireiškimo rizika (pavyzdžiui, jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi tokia būklė arba jeigu ši būklė buvo pasireiškusi Jūsų giminaičiui) arba jeigu vartojate vaistų, kurie gali didinti šios būklės atsiradimo riziką (pavyzdžiui, ciklosporino, chinino ar takrolimuzo).
 - Svarbu žinoti trombozinės mikroangiopatijos simptomus, kad pasireiškus šiai būklei galėtumėte juos atpažinti (šie simptomai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“).

Nutraukite Hemlibra ir aPKK vartojimą bei nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūs ar Jūsų globėjas pastebėtumėte bet kurių trombozinės mikroangiopatijos simptomų.

- **Kraujo krešuliai (tromboembolija)**
 - Retais atvejais kraujo krešuliai gali susidaryti kraujagyslių viduje ir jas užkimšti, o tai gali sukelti gyvybei pavojingas būkles.
 - Svarbu žinoti tokių vidinių kraujo krešulių sukeltus simptomus, kad susidarius kraujo krešuliams galėtumėte juos atpažinti (šie simptomai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“).

Nutraukite Hemlibra ir aPKK vartojimą bei nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūs ar Jūsų globėjas pastebėtumėte bet kurių kraujo krešulių atsiradimo kraujagyslėse simptomų.

Kita svarbi informacija apie Hemlibra

- **Antikūnų susidarymas (imunogeniškumas)**

- Galite pastebėti, kad vartojant Jums paskirtą vaisto dozę, kraujavimas daugiau nėra kontroliuojamas. Taip gali atsitikti dėl antikūnų prieš šį vaistą susidarymo.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, Jeigu Jūs arba Jūsų globėjas pastebėtumėte padažnėjusio kraujavimo atvejų. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti Jūsų gydymą, jeigu šis vaistas nustojo veikti.

Jaunesniems kaip 1 metų vaikams

Jaunesniems kaip vienerių metų vaikams kraujo sistema vis dar vystosi. Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis kaip 1 metų, gydytojas gali jam paskirti Hemlibra tik atidžiai įvertinęs tikėtiną šio vaisto vartojimo naudą ir riziką.

Kiti vaistai ir Hemlibra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- „Apeinančiųjų preparatų“ vartojimas gydymosi Hemlibra metu
 - **Prieš pradėdami vartoti Hemlibra, pasitarkite su gydytoju ir atidžiai laikykitės jo nurodymų dėl „apeinančiųjų preparatų“ vartojimo laiko, dozavimo ir gydymo schemas.** Vartojant Hemlibra padidėja Jūsų kraujo gebėjimas krešėti. Todėl Jums gali reikėti mažesnės „apeinančiųjų preparatų“ dozės nei vartojote prieš Jums pradedant gydymą Hemlibra.
 - aPKK vartokite **tik tuomet**, jeigu nėra kitokio gydymo galimybių. Jeigu reikia vartoti aPKK, pasitarkite su gydytoju tuo atveju, jeigu manote, jog Jums reikia didesnės kaip 50 vienetų/kg bendrosios aPKK dozės. Daugiau informacijos apie aPKK vartojimą gydymosi Hemlibra metu pateikiama 2 skyriaus poskyryje „Galimas sunkus šalutinis poveikis, kai vartojant Hemlibra kartu paskiriama aPKK“.
 - Nepaisant to, kad turima nedaug patirties apie antifibrinolitikų vartojimą kartu su aPKK ar rFVIIa pacientams, kuriems skiriamas gydymas Hemlibra, turėtumėte žinoti, kad į veną leidžiant antifibrinolitikų ir kartu vartojant aPKK ar rFVIIa, gali pasireikšti trombozės reiškiniai.

Laboratoriniai tyrimai

Pasakykite gydytojui, kad vartojate Hemlibra, prieš Jums atliekant laboratorinius tyrimus, kurie matuoja Jūsų kraujo krešėjimo rodmenis. Tai reikalinga dėl to, kad vartojant Hemlibra ir šiam vaistui patekus į kraują, jis gali daryti įtaką kai kurių laboratorinių tyrimų rodmenims, todėl bus gaunami klaidingi jų rezultatai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Gydymosi Hemlibra metu ir dar 6 mėnesius nuo paskutinio šio vaisto suleidimo turėtumėte naudoti veiksmingą apsisaugojimo nuo nėštumo (kontracepcijos) metodą.
- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas apsvarstys Hemlibra vartojimo naudą Jums ir galimą riziką Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad šis vaistas galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Hemlibra

Hemlibra tiekiamas vienkartinuose flakonuose, kuriuose tirpalas yra paruoštas vartoti ir jo skiesti nereikia. Jūsų gydymą Hemlibra pradės gydytojas, turintis hemofilija sergančių pacientų priežiūros patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaisto registravimas

Kiekvieną kartą, kai suvartojate Hemlibra, užsirašykite šio vaisto pavadinimą ir serijos numerį.

Kokią Hemlibra dozę vartoti

Hemlibra dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio, todėl gydytojas apskaičiuos Hemlibra kiekį (mg) ir atitinkamą tirpalo tūrį (ml), kurį reikia suleisti.

- Įsotinosios dozės režimas: nuo 1-osios iki 4-osios savaitės: vaisto dozė yra po 3 miligramus kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, leidžiama kartą per savaitę.
- Palaikomosios dozės režimas: nuo 5-osios savaitės ir toliau: vaisto dozė yra po 1,5 miligramo kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, leidžiama kartą per savaitę, arba po 3 miligramus kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, leidžiama kas antrą savaitę, arba po 6 miligramus kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, leidžiama kartą per keturias savaites.

Sprendimas vartoti po 1,5 mg/kg kartą per savaitę, po 3 mg/kg kas antrą savaitę arba po 6 mg/kg kartą per keturias savaites palaikomąją dozę turi būti priimtas pasikonsultavus su gydytoju ir, jei reikia, su Jūsų globėju.

Apskaičiuojant bendrąjį vaisto tirpalo tūrį, kurį reikia suleisti, vienos injekcijos metu **negalima** derinti skirtingų Hemlibra koncentracijų (30 mg/ml ir 150 mg/ml).

Kiekvienos injekcijos metu skiriamas Hemlibra tirpalo kiekis negali viršyti 2 ml.

Kaip skiriamas Hemlibra

Jeigu Jūs patys susileidžiate Hemlibra arba tą Jums padaro Jūsų globėjas, Jūs arba Jūsų globėjas privalote atidžiai perskaityti ir laikytis 7 skyriuje „Vartojimo instrukcija“ pateiktų nurodymų.

- Hemlibra leidžiamas po oda (poodinės injekcijos būdu).
- Gydytojas arba slaugytojas parodys Jums, kaip suleisti Hemlibra.
- Kai Jūs išmoksite suleisti šio vaisto, tai galėsite daryti namuose patys arba su globėjo pagalba.
- Norint teisingai įdurti adatą po oda, laisvą ranka suimkite odos klostę švarioje injekcijos vietoje. Odą svarbu suimti tam, kad užtikrintumėte, jog vaisto suleisite po oda (į poodinį riebalinį audinį), o ne į gilesnius sluoksnius (į raumenis). Jeigu vaisto suleisite į raumenis, gali pasireikšti nemalonūs pojūčiai.
- Pasiruoškite injekcijai ir vaisto suleiskite švariomis ir mikroorganizmais neužterštomis sąlygomis, naudodami aseptikos techniką. Daugiau informacijos apie tai suteiks gydytojas arba slaugytojas.

Kur leisti Hemlibra

- Gydytojas parodys Jums, į kurias organizmo sritis galima leisti Hemlibra.
- Rekomenduojamos injekcijos sritys yra šios: priekinė juosmens dalis (pilvo apačioje), išorinė žasto dalis ir priekinė šlaunų dalis. Vaisto leiskite tik rekomenduojamose srityse.
- Kiekvieną kartą pasirinkite skirtingą injekcijos vietą nei ta, kurioje buvo leista praėjusį kartą.

- Neleiskite vaisto tose srityse, kurių oda paraudusi, kuriose yra kraujosruvų („mėlynių“), skausmingų vietų, sukietėjimų, ar srityse, kuriose yra apgamų ar randų.
- Hemlibra vartojimo metu visus kitus po oda leidžiamus vaistus reikia leisti į skirtingas sritis.

Švirkštų ir adatų naudojimas

- Norint įtraukti Hemlibra tirpalą iš flakono į švirkštą ir jį suleisti po oda, reikia naudoti švirkštą, įtraukimo adatą su 5 mikrometrų filtru arba flakono adapterį su 5 mikrometrų filtru bei injekcinę adatą.
- Švirkštai, įtraukimo adatos su filtru arba flakono adapteris su filtru bei injekcinės adatos nėra tiekiamos vaisto pakuotėje. Daugiau informacijos pateikiama 6 skyriaus poskyryje „Kokių priemonių reikia Hemlibra vartojimui ir ko nėra tiekama šioje vaisto pakuotėje“.
- Užtikrinkite, kad kiekvienai injekcijai Jūs naudosite naują injekcinę adatą ir kad ją išmesite po vienkartinio naudojimo.
- Iki 1 ml tūrio Hemlibra tirpalo injekcijai reikia naudoti 1 ml tūrio švirkštą.
- Didesnio kaip 1 ml tūrio ir iki 2 ml tūrio Hemlibra tirpalo injekcijai reikia naudoti 2-3 ml tūrio švirkštą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Hemlibra galima vartoti visų amžiaus grupių vaikams ir paaugliams

- Vaikas gali pats sau leisti šio vaisto tik tuomet, jeigu sveikatos priežiūros specialistas ir tėvai ar globėjai tam pritaria. Nerekomenduojama, kad vaisto sau leistų jaunesni kaip 7 metų vaikai.

Ką daryti pavartojus per didelę Hemlibra dozę?

Jeigu Jūs suleidote didesnę Hemlibra dozę nei buvo paskirta, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui. Tai svarbu dėl to, kad Jums gali būti padidėjusi šalutinių reiškinių pasireiškimo, pavyzdžiui, kraujo krešulių susidarymo, rizika. Visada vartokite Hemlibra tiksliai kaip nurodė gydytojas; jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Hemlibra

- Jeigu praleidote suplanuotą vaisto injekciją, pamirštąją dozę suleiskite iškart prisiminę, tačiau ne vėliau kaip parą prieš kitą suplanuotos dozės leidimą. Tuomet leiskite vaisto anksčiau suplanuotomis dienomis. Negalima tą pačią dieną leisti dviejų dozių norint kompensuoti praleistą dozę.
- Jeigu nesate tikri, ką reikėtų daryti, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Hemlibra

Nenutraukite Hemlibra vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu nutrauksite Hemlibra vartojimą, Jūs galite daugiau nebūti apsaugoti nuo kraujavimo pavojaus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai, kurių gali pasireikšti vartojant aPKK gydymosi Hemlibra metu

Nutraukite Hemlibra ir aPKK vartojimą bei nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūs ar Jūsų globėjas pastebėtų bet kuriuos iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinį.

- **Raudonųjų kraujo ląstelių irimas (Trombozinė mikroangiopatija):**

- sumišimas, silpnumas, rankų ir kojų patinimas, odos ir akių baltymų pageltimas, neapibrėžtas pilvo ar juosmens skausmas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas arba išskiriamo šlapimo kiekio sumažėjimas – šie simptomai gali būti trombozinės mikroangiopatijos požymiais.

- **Kraujo krešuliai (tromboembolija):**

- odos patinimas, šiluma, skausmas ar paraudimas – šie simptomai gali būti kraujo krešulių susidarymo odos paviršinėje venoje požymiais;
- galvos skausmas, veido nutirpimas, akies skausmas ar patinimas arba sutrikęs regėjimas – šie simptomai gali būti kraujo krešulių susidarymo už akies esančioje venoje požymiais;
- odos pajuodavimas – šis simptomas gali būti sunkios odos audinių pažaidos požymiu.

Kitas šalutinis poveikis vartojant Hemlibra

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- reakcija injekcijos atlikimo vietoje (paraudimas, niežėjimas, skausmas);
- galvos skausmas;
- sąnarių skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- karščiavimas;
- raumenų skausmingumas;
- viduriavimas;
- niežintis išbėrimas arba dilgėlinė;
- odos išbėrimas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- raudonųjų kraujo ląstelių irimas (trombinė mikroangiopatija);
- kraujo krešulių susidarymas už akies esančioje venoje (akytojo ančio trombozė);
- stipri odos audinio pažaida (odos nekrozė);
- kraujo krešulių susidarymas odos paviršiuje esančioje venoje (paviršinis tromboflebitas);
- veido, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, ir (arba) rijimo pasunkėjimas arba dilgėlinė kartu su kvėpavimo pasunkėjimu, verčiantys galvoti apie angioneurozinę edemą;
- vaisto poveikio nebuvimas arba sumažėjęs atsakas į gydymą;
- alerginė reakcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Hemlibra

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytus flakonus galima laikyti kambario (žemesnėje kaip 30 °C) temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas. Palaikius kambario temperatūroje, neatidarytus flakonus galima vėl įdėti į šaldytuvą. Bendrasis šio vaisto laikymo laikas kambario temperatūroje neturi viršyti 7 dienų.

Išmeskite flakonus, kurie buvo laikyti kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas arba kurie buvo laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistą įsiurbus iš flakono į švirkštą, Hemlibra reikia suvartoti nedelsiant. Švirkšte esančio tirpalo negalima laikyti šaldytuve.

Prieš pradėdami vartoti šio vaisto, patikrinkite, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepasikeitusi jo spalva. Tirpalas turi būti bespalvis ar šiek tiek gelsvas. Nevartokite vaisto, jeigu pastebėsite, kad tirpalas drumstas, pakitusi jo spalva arba jame matosi dalelių.

Nesuvartotą tirpalą reikia tinkamai išmesti. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Hemlibra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra emicizumabas. Kiekviename Hemlibra flakone yra 60 mg (0,4 ml tūrio tirpalo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml tūrio tirpalo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml), 150 mg (1 ml tūrio tirpalo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml) arba 300 mg (2 ml tūrio tirpalo, kurio koncentracija yra 150 mg/ml) emicizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-argininas, L-histidinas, L-asparto rūgštis, poloksameras 188 ir injekcinis vanduo.

Hemlibra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hemlibra yra injekcinis tirpalas. Jis yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas skystis.

Kiekvienoje Hemlibra pakuotėje yra 1 stiklinis flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Kokių priemonių reikia Hemlibra vartojimui ir ko nėra tiekiama šioje vaisto pakuotėje

Norint įtraukti Hemlibra tirpalą iš flakono į švirkštą ir jį suleisti po oda, reikia naudoti švirkštą, įtraukimo adatą su filtru arba flakono adapterį su filtru bei injekcinę adatą (žr. 7 skyrių „Vartojimo instrukcija“).

Švirkštai

- **1 ml tūrio švirkštas:** skaidrus polipropileno ar polikarbonato švirkštas su *Luer-lock* galiuku, sužymėtas 0,01 ml padalomis, **arba**
- **2-3 ml tūrio švirkštas:** skaidrus polipropileno ar polikarbonato švirkštas su *Luer-lock* galiuku, sužymėtas 0,1 ml padalomis.

Pastaba: naudojant flakono adapterį su filtru, reikia naudoti švirkštus su nedidelio nenaudingo tūrio (NNT) stūmokliu.

Įtraukimo priemonės ir adatos

- **Įtraukimo adata su filtru:** nerūdijančio plieno su *Luer-lock* jungtimi, 18 G dydžio, 35 mm (1½") ilgio, su 5 mikrometrų filtru ir pageidautina pusiau buku galiuku, **arba**
- **Flakono adapteris su filtru:** polipropileno, su *Luer-lock* jungtimi, su integruotu 5 mikrometrų filtru, tinkamas 15 mm kaklelio išorinio skersmens flakonui, **ir**
- **Injekcinė adata:** nerūdijančio plieno su *Luer-lock* jungtimi, 26 G dydžio (priimtinos ribos: 25-27 G dydžio), pageidautina 9 mm (3/8") arba daugiausia 13 mm (½") ilgio, pageidautina saugi naudoti adata.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

7. Vartojimo instrukcija

Įtraukimo adata su filtru Pasirinkimo galimybė (vaisto įtraukimui iš flakono į švirkštą)



Vartojimo instrukcija
Hemlibra
Injekcija
Vienos dozės flakonas (-ai)

Prieš pradėdami leisti Hemlibra privalote perskaityti Vartojimo instrukciją, įsitikinkite, kad ją supratote, ir jos laikykitės. Sveikatos priežiūros specialistas turėtų Jums parodyti, kaip reikia paruošti, išmatuoti reikiamą dozę ir tinkamai suleisti Hemlibra, prieš Jums tai darant pirmąjį kartą. Iškilus bet kokių klausimų, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

Svarbi informacija:

Nesivadovaukite šiomis instrukcijomis, kai Hemlibra įtraukimui iš flakono naudojate flakono adapterį. Šios vartojimo instrukcijos skirtos tik Įtraukimo adatai.

- **Neleiskite** vaisto sau ar kam nors kitam, kol sveikatos priežiūros specialistas neparodė, kaip tą reikia padaryti.
 - Įsitikinkite, kad ant dėžutės ir flakono etiketės nurodytas „Hemlibra“ pavadinimas.
 - Prieš atidarydami flakoną perskaitykite jo etiketę ir įsitikinkite, kad turite tinkamo stiprumo vaistą ir galėsite suleisti tinkamą Jums paskirtą dozę. Jums gali reikėti suleisti daugiau kaip 1 flakoną, kad suvartotumėte reikalingą dozę.
 - Patikrinkite ant dėžutės ir flakono etiketės nurodytą tinkamumo laiką. **Nevartokite** vaisto, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
 - **Flakoną vartokite tik vieną kartą.** Suleidus dozę, visą Hemlibra flakone likusį tirpalą reikia išmesti. Nelaikykite nesuvartoto vaisto flakone ir nevartokite jo vėliau.
 - **Naudokite tik tuos švirkštus, įtraukimo adatas bei injekcines adatas, kuriuos paskyrė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas.**
 - **Naudokite švirkštus, įtraukimo adatas bei injekcines adatas tik vieną kartą. Panaudotus dangtelius, flakonus, švirkštus ir adatas reikia išmesti.**
 - Jeigu Jums paskirta dozė yra didesnė kaip 2 ml, Jums reikės suleisti daugiau nei vieną Hemlibra injekciją po oda; kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą, kuris pateiks vaisto suleidimo nurodymus.
 - Hemlibra būtina suleisti tik po oda.

Hemlibra flakonų laikymas:

- Flakoną laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). **Negalima** užšaldyti.

- Flakoną laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytą flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30°C) ne ilgiau kaip 7 dienas. Palaikius kambario temperatūroje, neatidarytus flakonus galima vėl įdėti į šaldytuvą. Bendrasis šio vaisto laikymo laikas ne šaldytuve kambario temperatūroje neturi viršyti 7 dienų.
- Išmeskite flakonus, kurie buvo laikyti kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas arba kurie buvo laikyti aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
- Flakonus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Flakoną iš šaldytuvo išimkite likus 15 minučių iki vaisto vartojimo ir prieš suleidami leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros (žemesnės kaip 30°C).
- **Negalima** flakono purtyti.

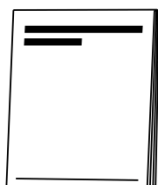
Adatų ir švirkštų laikymas:

- Įtraukimo adatas, injekcines adatas ir švirkštus laikykite sausoje vietoje.
- Įtraukimo adatas, injekcines adatas ir švirkštus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Vaisto ir kitų priemonių apžiūra:

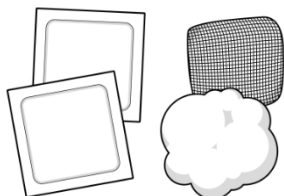
- Paruoškite visas toliau išvardytas priemones, kad pasiruoštumėte ir suleistumėte vaistą.
- **Patikrinkite** ant dėžutės, flakono etiketės ir toliau išvardytų priemonių nurodytą tinkamumo laiką. **Nevartokite** jų, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- **Nevartokite** flakono, jeigu:
 - tirpalas yra drumstas, neskaidrus ar pasikeitusi jo spalva;
 - tirpale yra matoma dalelių;
 - jeigu nukritęs kamštį dengiantis dangtelis.
- Apžiūrėkite, ar priemonės nepažeistos. **Nenaudokite** priemonių, jeigu jos atrodo pažeistos arba jeigu jas numetėte.
- Padėkite visas priemones ant švaraus, gerai apšviesto ir lygaus paviršiaus.

Dėžutėje tiekiamas:

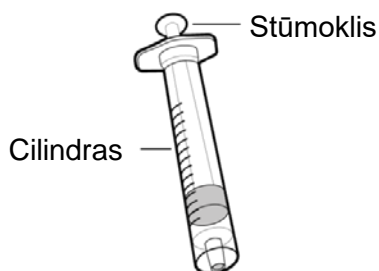


- Flakonas, kuriame yra vaisto
- Hemlibra vartojimo instrukcija

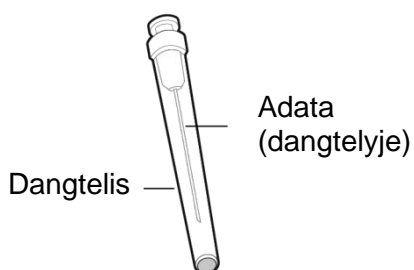
Dėžutėje netiekiamas:



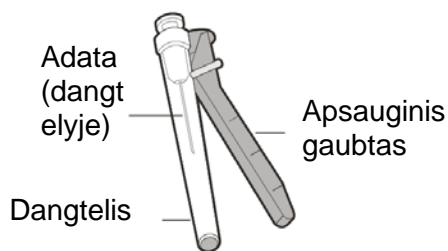
- Alkoholiu suvilgyti tamponai
Pastaba: jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną norint suleisti paskirtą dozę, kiekvienam flakonui būtinai naudokite naują alkoholiu suvilgytą tamponą
- Marlė
- Vatos tamponas



- Švirkštas
- Injekcijos tūriui iki 1 ml naudokite **1 ml švirkštą**.
- Injekcijos tūriui tarp 1 ml ir 2 ml naudokite **2 ml arba 3 ml švirkštą**.
- **Pastaba: Nenaudokite** 2 ml arba 3 ml švirkštų mažesnėms kaip 1 ml dozėms suleisti.



- 18G dydžio įtraukimo adata su 5 mikrometrų filtru
Pastaba: jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną norint suleisti paskirtą dozę, kiekvienam flakonui būtinai naudokite naują įtraukimo adatą.
- **Nenaudokite** įtraukimo adatos vaisto suleidimui.

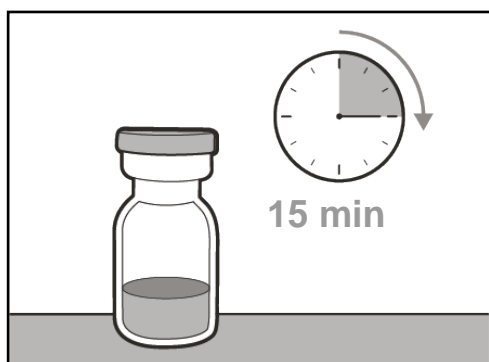


- Injekcinė adata su apsauginiu gaubtu (skirta vaistui suleisti)
- **Nenaudokite** injekcinės adatos vaisto įtraukimui iš flakono.



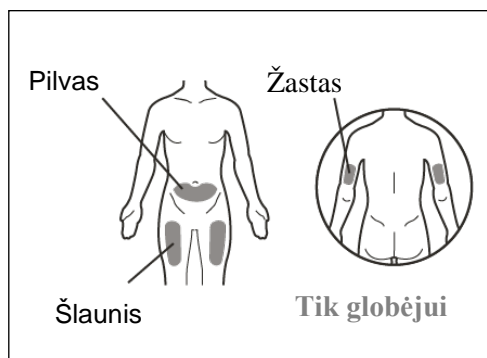
- **Aštriems daiktams išmesti skirta talpyklė**

Pasiruošimas:



- Prieš suleidžiant leiskite flakonui (-ams) sušilti iki kambario temperatūros, todėl maždaug 15 minučių palaikykite juos ant švaraus lygaus paviršiaus ir saugokite nuo tiesioginių saulės spindulių.
- Flakono **nešildykite** jokiais kitais būdais.
- Gerai **nusiplaukite rankas** muilu ir vandeniu.

Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas:



- Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Leiskite odai nudžiūti maždaug 10 sekundžių.
- Prieš injekciją nuvalytos odos nelieskite, nevėdinkite ir nepūskite.

Vaisto galite suleisti į:

- šlaunį (priekinę vidurinę jos dalį);
- pilvo sritį, išskyrus 5 cm zoną aplink bambą;
- išorinę žasto dalį (tik tuomet, kai injekciją suleidžia globėjas);
- Kiekvienai injekcijai turite pasirinkti kitą injekcijos vietą, bent 2,5 cm toliau nuo bet kurios anksčiau suleistos injekcijos srities

- **Neleiskite** vaisto į tas sritis, kurios gali būti dirginamos diržo ar drabužių juostos.
- **Neleiskite** vaisto į apgamus, randus, kraujosruvas ar tas sritis, kurių oda yra skausminga, paraudusi, sukietėjusi ar pažeista.

Švirkšto injekcijai paruošimas:

- Vaisto įtraukus į švirkštą, vaistą reikia suleisti nedelsiant.
- Nuėmus injekcinės adatos dangtelį, švirkšte esantį vaistą reikia suleisti po oda ne vėliau kaip per 5 minutes.
- **Nelieskite** adatų ir nedėkite jų ant stalo, jeigu jau nuėmėte jų dangtelį.
- **Nenaudokite** švirkšto, jeigu adata prisilietėte prie bet kokio paviršiaus.

Svarbi informacija po vaisto suleidimo:

- **Jeigu injekcijos vietoje pastebėjote kraujo lašelį, injekcijos vietą bent 10 sekundžių galite prispausti steriliu vatos tamponu ar marle, kol kraujavimas sustos.**
- Jeigu susidaro kraujosruva (nedidelė kraujavimo sritis po oda), injekcijos vietą taip pat galima švelniai prispausti ledo pakuote. Jeigu kraujavimas nesustoja, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.
- Suleidus vaisto injekcijos vietos **netrinkite**.

Vaisto ir injekcijos priemonių tvarkymas:

Svarbu: aštriems daiktams skirtą talpyklę visada laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

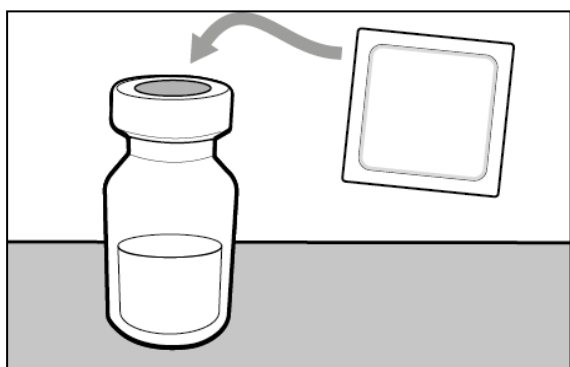
- **Visus panaudotus dangtelius, flakonius, adatas bei švirkštus reikia išmesti į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.** Panaudotus adatas ir švirkštus nedelsiant išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę. Nesupakuotų dangtelių, flakonų, adatų ir švirkštų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis.
- Jeigu neturite aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės, galite naudoti šiukšlių dėžę:
 - kuri yra pagaminta iš patvaraus plastiko;
 - kurią galima sandariai uždaryti nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai negalėtų iškristi;
 - kuri gali stabiliai stovėti ją naudojant;
 - kuri nepraleidžia skysčių;
 - kuri yra tinkamai pažymėta įspėjamoju ženklu, kad joje yra pavojingų atliekų.
- Kai aštriems daiktams laikyti skirta talpyklė beveik prisipildo, turite laikytis vietinių rekomendacijų ir ją tinkamai sutvarkyti bei išmesti.
- Panaudotos aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis, nebent vietinės rekomendacijos leidžia tai daryti. Panaudotos aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės **negalima** išmesti į taros rūšiavimo talpas.

1. PARUOŠIMAS

1 veiksmas. Nuimkite flakono dangtelį ir nuvalykite viršų.

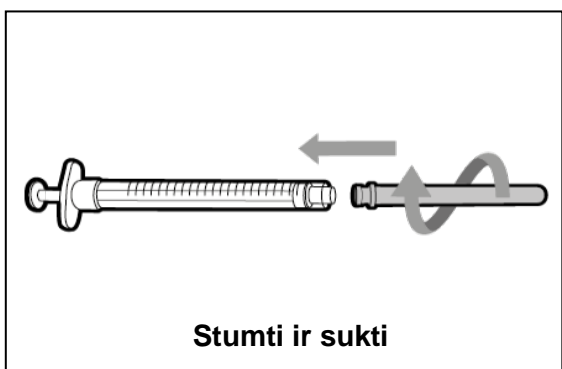


- Nuimkite flakono (-ų) dangtelį (-ius).
- Flakono dangtelį (-ius) išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

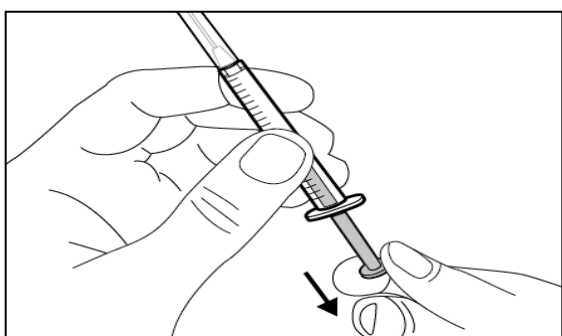


- Nuvalykite flakono (-ų) kamščio viršų alkoholiu suvilgytu tamponu.

2 veiksmas. Pritvirtinkite įtraukimo adatą su filtru prie švirkšto.

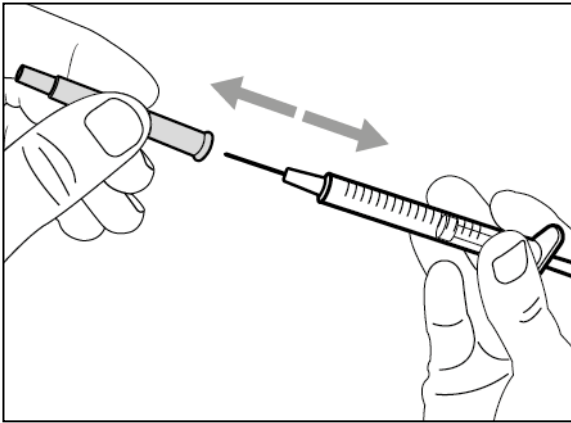


- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite įtraukimo adatą su filtru, kol ji tvirtai prisitvirtins prie švirkšto.



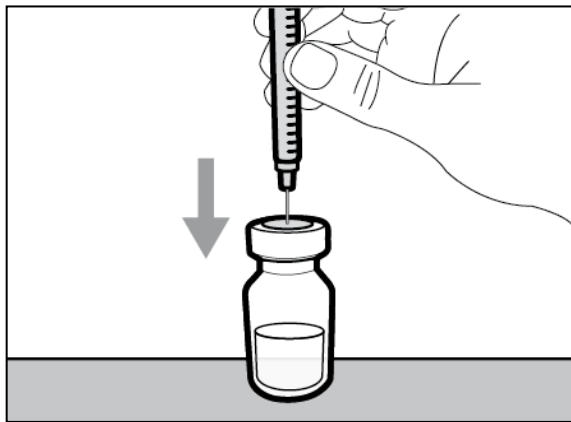
- Lėtai atitraukite švirkšto stūmoklį ir įtraukite į švirkštą oro, kad jo tūris atitiktų paskirtą vaisto dozę.

3 veiksmas. Nuimkite įtraukimo adatos dangtelį.

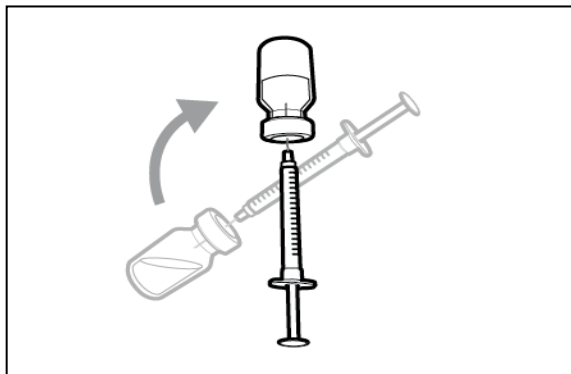


- Švirkštą laikykite už jo cilindro su aukštyn nukreipta įtraukimo adata.
- Atsargiai nuimkite įtraukimo adatos dangtelį traukdami tiesiai nuo savęs. **Neišmeskite dangtelio. Įtraukimo adatos dangtelį padėkite ant švaraus lygaus paviršiaus.** Įtraukus vaisto Jums vėl reikės uždėti įtraukimo adatos dangtelį.
- **Nelieskite** adatos viršūnės ir nedėkite jos ant kokio nors paviršiaus, jeigu jau nuėmėte adatos dangtelį.

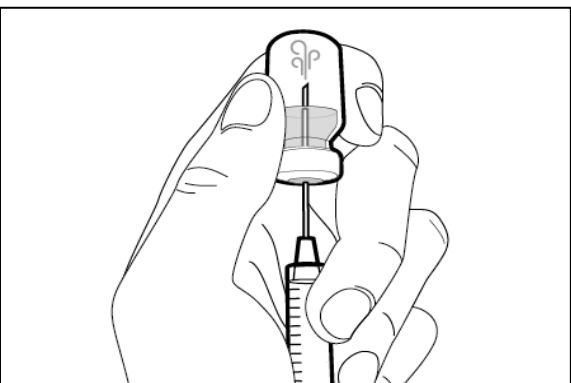
4 veiksmas. Įstumkite orą į flakoną.



- Laikykite flakoną ant lygaus paviršiaus ir įdurkite įtraukimo adatą su švirkštu tiesiu judesiu žemyn į flakono kamščio **centrą**.

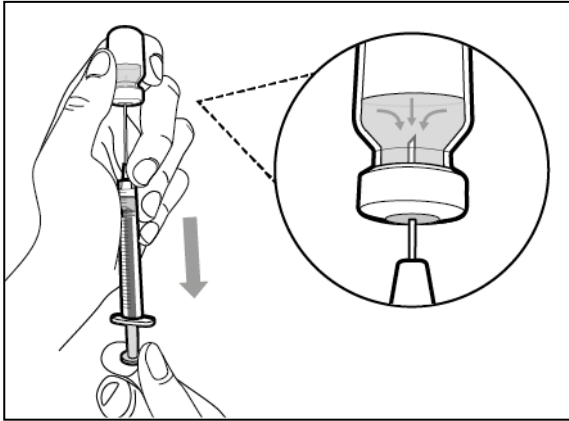


- Laikykite adatą įdurtą į flakoną ir flakoną apverskite dugnu aukštyn.



- Laikydami aukštyn nukreiptą adatą, stumkite švirkšto stūmoklį bei įstumkite orą iš švirkšto **virš tirpalo**.
- Laikykite pirštu nuspaustą švirkšto stūmoklį.
 - **Nestumkite** oro į vaisto tirpalą, kadangi jame gali susidaryti oro burbuliukų ar putų.

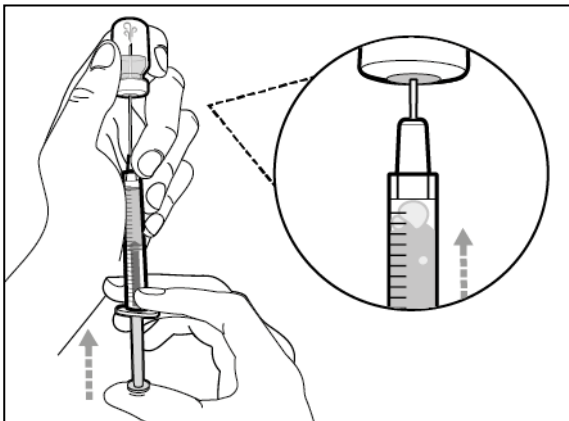
5 veiksmas. Įtraukite vaisto į švirkštą.



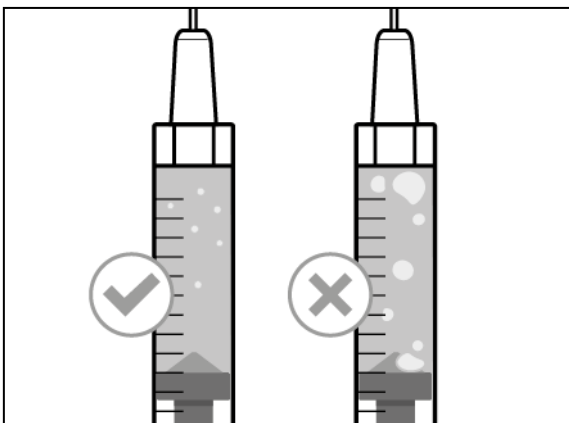
- Patraukite adatos viršūnę žemyn, kad ji atsidurtų **vaisto tirpale**.
- Laikydami aukštyrą nukreiptą švirkštą, lėtai traukite švirkšto stūmoklį žemyn ir **pipildykite švirkštą** kiek didesniu **vaisto** kiekiu nei Jums paskirtoji jo dozė.
- **Tvirtai laikykite stūmoklį**, kad jis nejudėtų į švirkštą.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

Svarbu: jeigu Jums paskirtoji dozė yra didesnė nei flakone esančio Hemlibra tūris, **ištraukite visą tirpalą** ir pereikite prie skyriaus „Kelių flakonų vartojimas“ nurodymų.

6 veiksmas. Pašalinkite oro burbuliukus.



- Dar neištraukite adatos iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nesudarė didelių oro burbuliukų. Dėl didelių oro burbuliukų Jums gali būti suleista mažesnė dozė.



- **Didesnius oro burbuliukus pašalinkite** švelniai **tapšnodami** švirkšto stūmoklį pirštais, kol oro burbuliukai pakils link švirkšto viršūnės. Pastumkite adatos viršūnę **virš tirpalo** ir lėtai stumkite stūmoklį aukštyrą bei išstumkite oro burbuliukus iš švirkšto.
- Jeigu švirkšte esantis vaisto tirpalo kiekis dabar yra lygus ar mažesnis nei Jums paskirtoji dozė, patraukite adatos viršūnę žemyn, kad ji atsidurtų **tirpale** ir lėtai **patraukite** stūmoklį žemyn, kol turėsite **didesnį** vaisto tirpalo kiekį nei Jums **paskirtoji dozė**.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.
- Kartokite anksčiau nurodytus veiksmus, kol pašalinsite visus didesnius oro burbuliukus.

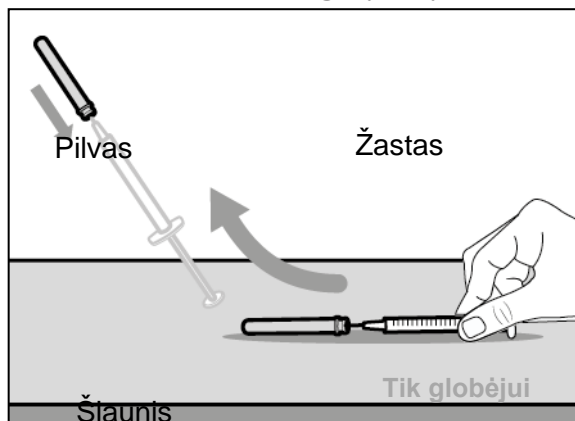
Pastaba: prieš pereidami prie kitų veiksmų įsitikinkite, kad švirkšte yra pakankamas tirpalo kiekis, kad galėtumėte suleisti reikiamą dozę. Jeigu negalite įtraukti viso vaisto, pakreipkite flakoną, kad pasiektumėte likusį tirpalo kiekį



Nenaudokite įtraukimo adatos vaistui suleisti, kadangi gali pasireikšti skausmas ar kraujavimas.

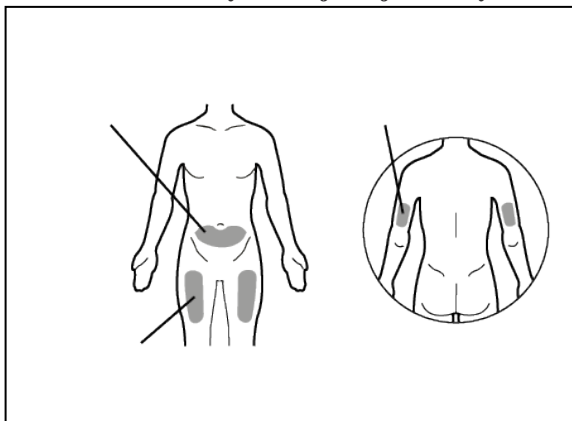
2. INJEKCIJA

7 veiksmas. Uždėkite dangtelį ant įtraukimo adatos.



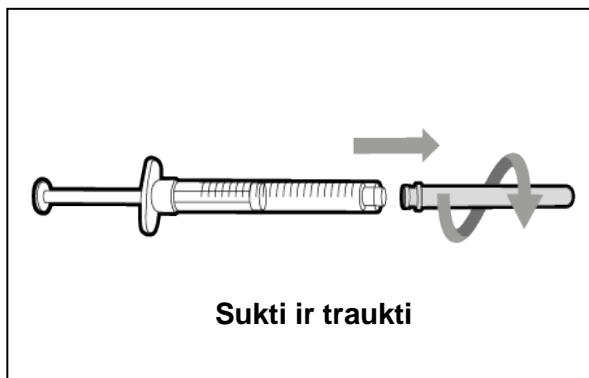
- Ištraukite švirkštą su įtraukimo adata iš flakono.
- **Viena ranka įkiškite** įtraukimo adatos viršūnę į dangtelį ir paverskite **aukštyn**, kad adata užsidengtų.
- Kai dangtelis bus uždėtas ant įtraukimo adatos, **viena ranka** pastumkite dangtelį link švirkšto, kad jis gerai prisitvirtintų; tokiu būdu apsaugosite, kad atsitiktinai neįsidurtumėte adata.

8 veiksmas. Nuvalykite injekcijos vietą.



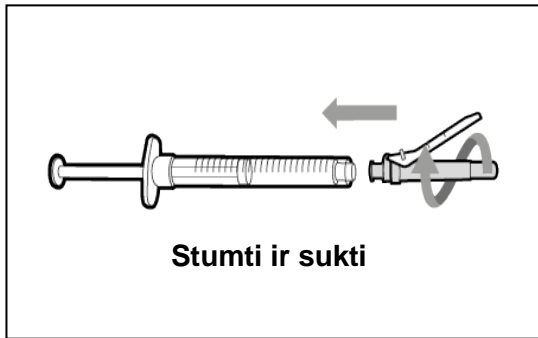
- Pasirinkite ir **nuvalykite** injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.

9 veiksmas. Nuimkite nuo švirkšto panaudotą įtraukimo adatą..



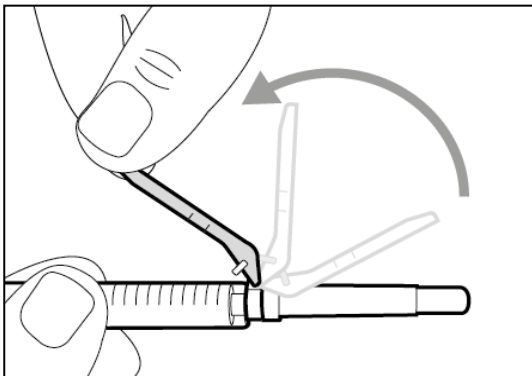
- Sukdami prieš laikrodžio rodyklę ir švelniai traukdami nuimkite panaudotą įtraukimo adatą nuo švirkšto.
- Panaudotą įtraukimo adatą išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

10 veiksmas. Prie švirkšto pritvirtinkite injekcinę adatą.



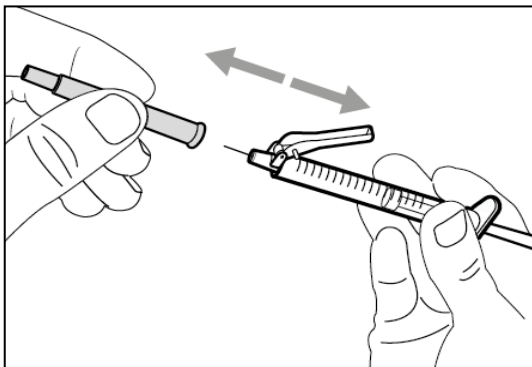
- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite injekcinę adatą, kol ji tvirtai prisitvirtins prie švirkšto.

11 veiksmas. Pasukite apsauginį gaubtą.



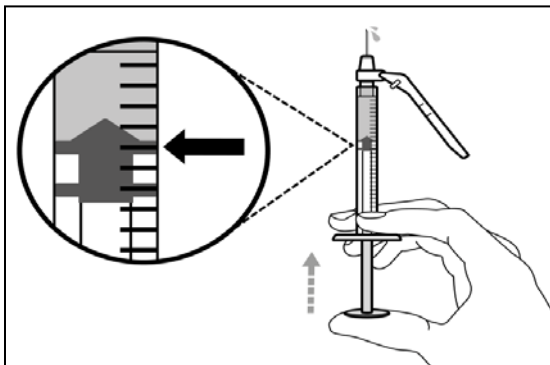
- Pasukite apsauginį gaubtą nuo adatos **link** švirkšto stūmoklio.

12 veiksmas. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį.



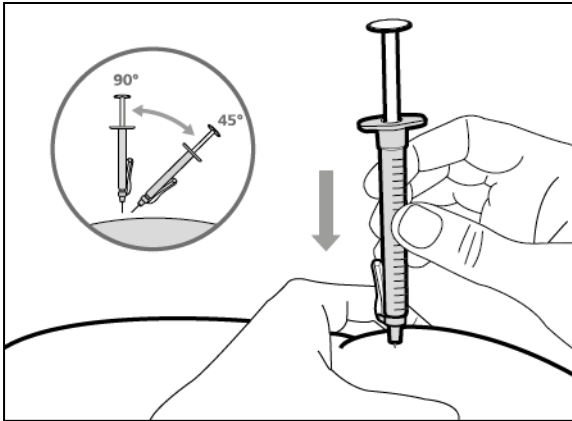
- **Atsargiai** nuimkite prie švirkšto pritvirtintos injekcinės adatos dangtelį.
- Dangtelį išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.
- **Nelieskite** adatos viršūnės ir neprisilieskite adata prie jokio paviršiaus.
- Nuėmus injekcinės adatos dangtelį, švirkšte esantį vaistą reikia suleisti ne vėliau kaip per 5 minutes.

13 veiksmas. Nustatykite stūmoklį ties paskirtosios dozės padala.



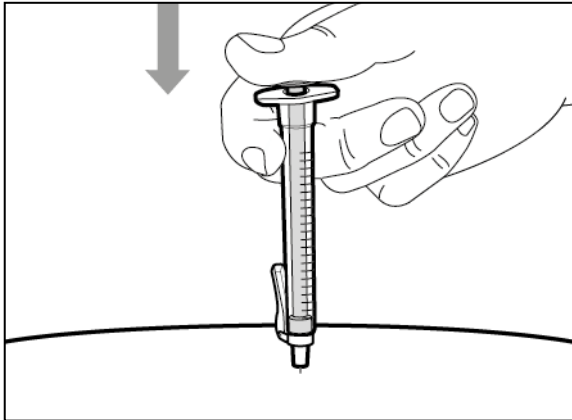
- Laikydami švirkštą nukreiptą adata aukštyn, lėtai stumkite stūmoklį iki Jums paskirtosios dozės padalos.
 - **Patikrinkite savo dozę**, įsitikinkite, kad viršutinis stūmoklio kraštas yra vienoje linijoje su ant švirkšto cilindro pažymėta Jums paskirtosios dozės padala.

14 veiksmas. Vaisto suleidimas po oda (poodinė injekcija).



- Suimkite pasirinktos injekcijos vietos odą ir greitu bei tvirtu judesiu įdurkite visą adatą į odą **45-90° kampu**. **Nelaikykite** ir nestumkite stūmoklio, kai įduriate adatą.
- Nekeiskite švirkšto padėties ir paleiskite suimtą injekcijos vietos odą.

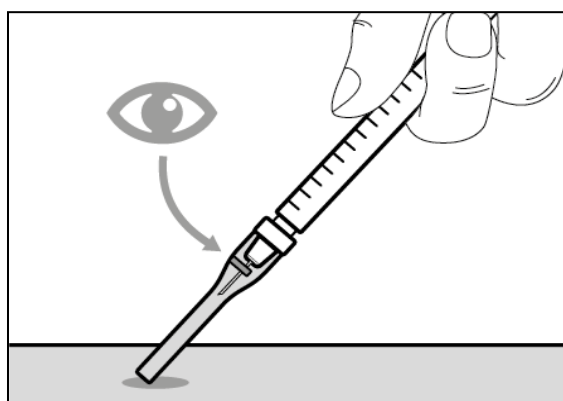
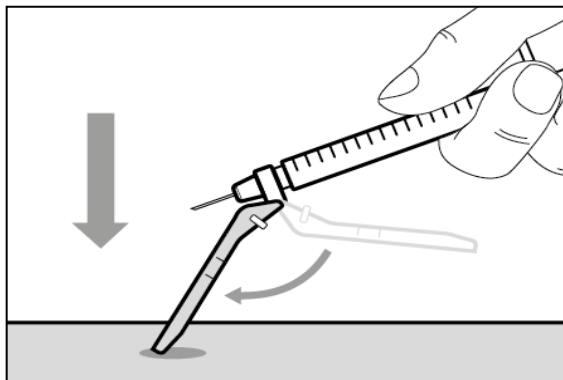
15 veiksmas. Suleiskite vaistą.



- Lėtai suleiskite visą vaisto tirpalą švelniai stumdami stūmoklį žemyn iki galo.
- Ištraukite adatą ir švirkštą iš injekcijos vietos odos tuo pačiu kampu, kaip įdūrėte.

3. TVARKYMAS

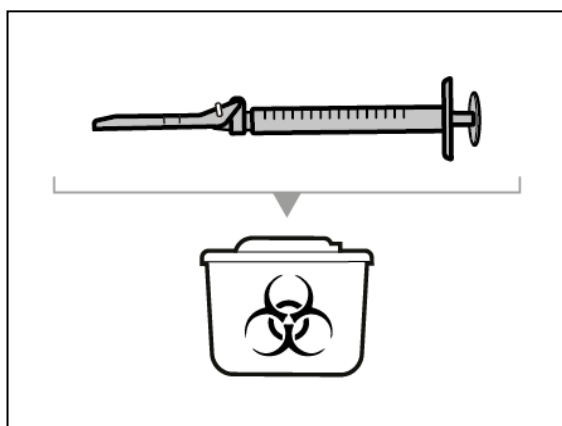
16 veiksmas. Uždenkite adatą apsauginiu gaubtu.



- Pasukite apsauginį gaubtą pirmyn 90° kampu, lenkdami nuo švirkšto stūmoklio.
- **Viena ranka laikydami švirkštą, spauskite apsauginį gaubtą žemyn** remdami į lygų paviršių tvirtu bei greitu judesiu, kol išgirsite „spragtelėjimą“.

- Jeigu „spragtelėjimo“ neišgirdote, pažiūrėkite, ar apsauginis gaubtas visiškai uždengia adatą.
- Visą laiką laikykite pirštus už apsauginio gaubto ir toliau nuo adatos.
- **Nenuimkite** injekcinės adatos.

17 veiksmas. Išmeskite švirkštą bei adatą.

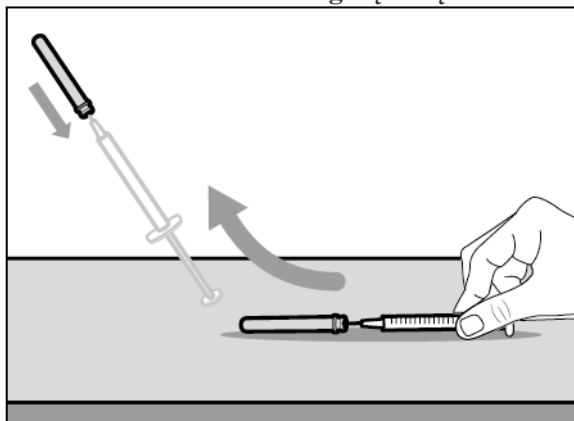


- Panaudotas adatas ir švirkštus įmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę iškart po panaudojimo. Daugiau informacijos pateikiama skyriuje „Vaisto ir injekcijos priemonių tvarkymas“.
- **Nebandykite** nuimti panaudotos injekcinės adatos nuo panaudoto švirkšto.
- **Nebandykite** injekcinės adatos uždengti dangteliu.
- **Svarbu:** visada laikykite aštriems daiktams skirtą talpyklę vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Visus panaudotus dangtelius, flakonus, adatas ir švirkštus nedelsiant išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

Kelių flakonų vartojimas

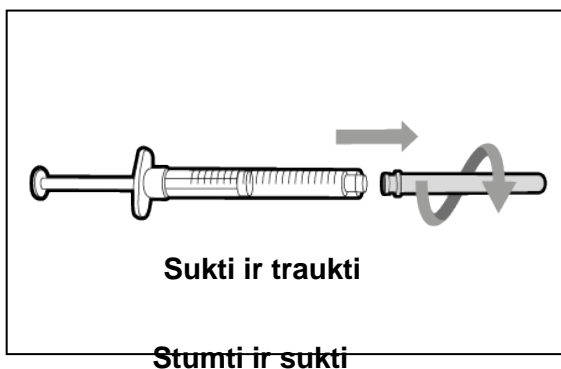
Jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną, kad suleistumėte Jums paskirtą vaisto dozę, laikykitės toliau nurodytų veiksmų po to, kai įtraukėte vaisto iš pirmojo flakono, kaip aprašyta 5 veiksmė. Kiekvienam flakonui būtina naudoti naują įtraukimo adatą..

A veiksmas. Uždėkite dangtelį ant įtraukimo adatos.



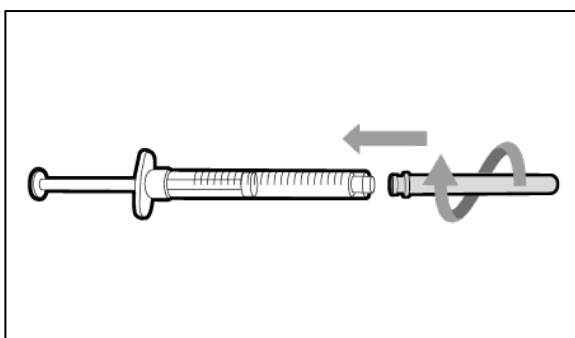
- Ištraukite švirkštą su įtraukimo adata iš pirmojo flakono.
- **Viena ranka įkiškite** įtraukimo adatos viršūnę į dangtelį ir **paverskite aukštyn**, kad adata užsidengtų.
- Kai dangtelis bus uždėtas ant įtraukimo adatos, **viena ranka** pastumkite dangtelį link švirkšto, kad jis gerai prisitvirtintų; tokiu būdu apsisaugosite, kad atsitiktinai neįsidurtumėte adata.

B veiksmas. Nuimkite nuo švirkšto panaudotą įtraukimo adatą.



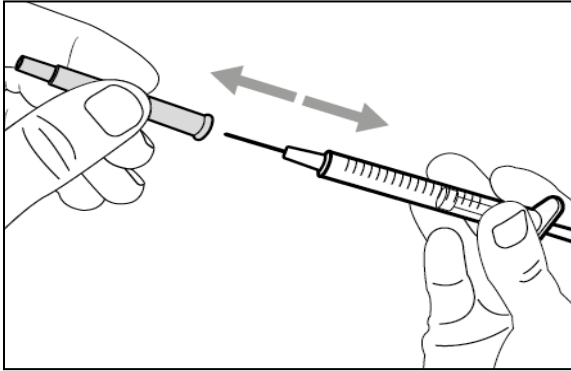
- Sukdami prieš laikrodžio rodyklę ir švelniai traukdami nuimkite panaudotą įtraukimo adatą nuo švirkšto.
- Panaudotą įtraukimo adatą išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

C veiksmas. Pritvirtinkite kitą įtraukimo adatą su filtru prie švirkšto.



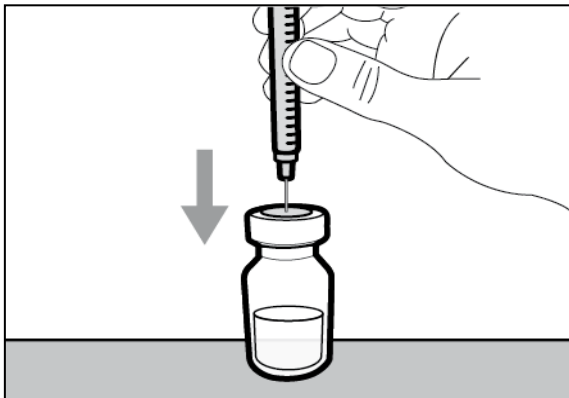
- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite kitą įtraukimo adatą, kol ji tvirtai prisitvirtins prie to paties švirkšto.
- Lėtai atitraukite švirkšto stūmoklį ir įtraukite į švirkštą šiek tiek oro.

D veiksmas. Nuimkite įtraukimo adatos dangtelį.

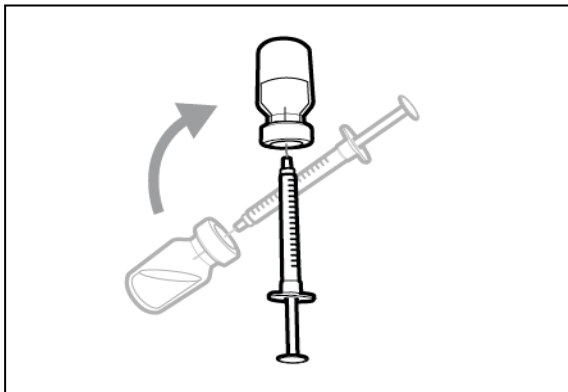


- Švirkštą laikykite už jo cilindro su aukštyn nukreipta įtraukimo adata.
- Atsargiai nuimkite įtraukimo adatos dangtelį traukdami tiesiai nuo savęs. **Neišmeskite dangtelio.** Įtraukus vaisto Jums vėl reikės uždėti įtraukimo adatos dangtelį.
- **Nelieskite** adatos viršūnės.

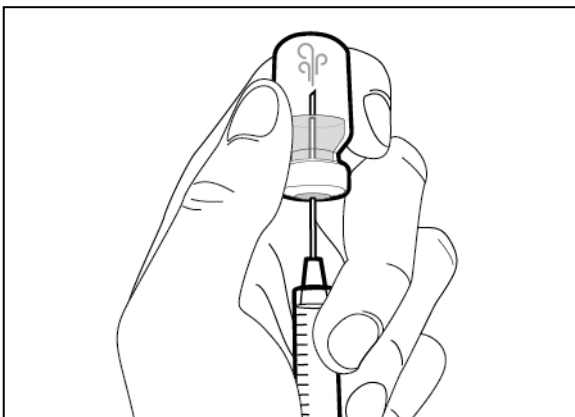
E veiksmas. Įstumkite orą į flakoną.



- Laikykite naują flakoną ant lygaus paviršiaus ir įdurkite naują įtraukimo adatą su švirkštu tiesiu judesiu žemyn į flakono kamščio **centrą**.

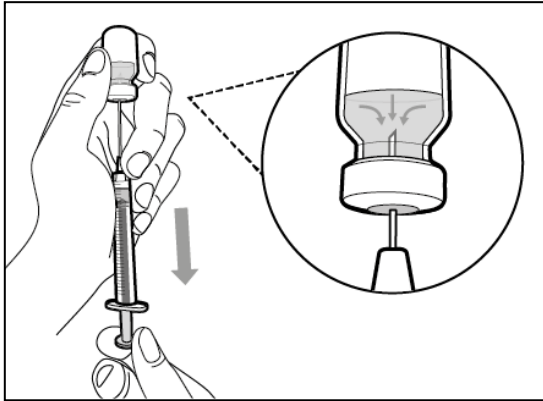


- Laikykite adatą įdurtą į flakoną ir flakoną apverskite dugnu aukštyn.



- Laikydami aukštyn nukreiptą adatą, stumkite švirkšto stūmoklį bei įstumkite orą iš švirkšto **virš tirpalo**.
- Laikykite pirštu nuspaustą švirkšto stūmoklį.
- **Nestumkite** oro į vaisto tirpalą, kadangi jame gali susidaryti oro burbuliukų ar putų.

F veiksmas. Įtraukite vaisto į švirkštą.



- Patraukite adatos viršūnę žemyn, kad ji atsidurtų **vaisto tirpale**.
- Laikydami aukštyn nukreiptą švirkštą, lėtai traukite švirkšto stūmoklį žemyn ir **pripildykite švirkšto cilindrą** kiek didesniu **vaisto** kiekiu nei Jums paskirtoji jo dozė.
- **Tvirtai laikykite stūmoklį**, kad jis nejudėtų į švirkštą.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

Pastaba: prieš pereidami prie kitų veiksmų įsitikinkite, kad švirkšte yra pakankamas tirpalo kiekis, kad galėtumėte suleisti reikiamą dozę. Jeigu negalite įtraukti viso vaisto, pakreipkite flakoną, kad pasiektumėte likusį tirpalo kiekį.

! **Nenaudokite** įtraukimo adatos vaistui suleisti, kadangi galite susižaloti, gali pasireikšti skausmas ar kraujavimas.

Pakartokite veiksmus nuo A iki F kiekvieną kartą, kai vartojate papildomą flakoną, kol švirkšte turėsite šiek tiek daugiau vaisto nei Jums paskirtoji dozė. Pabaigę šiuos veiksmus, laikykite įtraukimo adatą įdurtą į flakoną ir grįžkite prie 6-ojo veiksmo „Pašalinkite oro burbuliukus“. Toliau tęskite likusius veiksmus.

Flakono adapteris su filtru
Pasirinkimo galimybė
(vaisto įtraukimui iš flakono į švirkštą)



Vartojimo instrukcija
Hemlibra
Injekcija
Vienos dozės flakonas (-ai)

Prieš pradėdami leisti Hemlibra privalote perskaityti Vartojimo instrukciją, įsitikinkite, kad ją supratote, ir jos laikykitės. Sveikatos priežiūros specialistas turėtų Jums parodyti, kaip reikia paruošti, išmatuoti reikiamą dozę ir tinkamai suleisti Hemlibra, prieš Jums tai darant pirmąjį kartą. Iškilus bet kokių klausimų, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

Svarbi informacija:

Nesivadovaukite šiomis instrukcijomis, kai Hemlibra įtraukimui iš flakono naudojate įtraukimo adatą. Šios vartojimo instrukcijos skirtos tik Flakono adapteriui.

- **Neleiskite** vaisto sau ar kam nors kitam, kol sveikatos priežiūros specialistas neparodė, kaip tą reikia padaryti.
- Įsitikinkite, kad ant dėžutės ir flakono etiketės nurodytas „Hemlibra“ pavadinimas.
- Prieš atidarydami flakoną perskaitykite jo etiketę ir įsitikinkite, kad turite tinkamo stiprumo vaistą ir galėsite suleisti tinkamą Jums paskirtą dozę. Jums gali reikėti suleisti daugiau kaip 1 flakoną, kad suvartotumėte reikalingą dozę.
- Patikrinkite ant dėžutės ir flakono etiketės nurodytą tinkamumo laiką. **Nevartokite** vaisto, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- **Flakoną vartokite tik vieną kartą.** Suleidus dozę, visą Hemlibra flakone likusį tirpalą reikia išmesti. Nelaikykite nesuvalytą vaisto flakone ir nevartokite jo vėliau.
- **Naudokite tik tuos švirkštus, flakono adapterius bei injekcines adatas, kuriuos paskyrė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas.**
- **Naudokite švirkštus, flakono adapterius bei injekcines adatas tik vieną kartą. Panaudotus dangtelius, flakonus, flakono adapterius, švirkštus ir adatas reikia išmesti.**
- Jeigu Jums paskirta dozė yra didesnė kaip 2 ml, Jums reikės suleisti daugiau nei vieną Hemlibra injekciją po oda; kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą, kuris pateiks vaisto suleidimo nurodymus.
- Hemlibra būtina suleisti tik po oda.

Hemlibra flakonų laikymas:

- Flakoną laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). **Negalima** užšaldyti.
- Flakoną laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytą flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30°C) ne ilgiau kaip 7 dienas. Palaikius kambario temperatūroje, neatidarytus flakonus galima vėl įdėti į šaldytuvą. Bendrasis šio vaisto laikymo laikas ne šaldytuve kambario temperatūroje neturi viršyti 7 dienų.
- Išmeskite flakonus, kurie buvo laikyti kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas arba kurie buvo laikyti aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
- Flakonus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Flakoną iš šaldytuvo išimkite likus 15 minučių iki vaisto vartojimo ir prieš suleidami leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros (žemesnės kaip 30°C).
- **Negalima** flakono purtyti.

Flakono adapterių, adatų ir švirkštų laikymas:

- Flakono adapterius, injekcinės adatas ir švirkštus laikykite sausoje vietoje.
- Flakono adapterius, injekcinės adatas ir švirkštus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Vaisto ir kitų priemonių apžiūra:

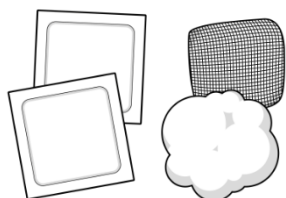
- Paruoškite visas toliau išvardytas priemones, kad pasiruoštumėte ir suleistumėte vaistą.
- **Patikrinkite** ant dėžutės, flakono etiketės ir toliau išvardytų priemonių nurodytą tinkamumo laiką. **Nevartokite** jų, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
- **Nevartokite** flakono, jeigu:
 - tirpalas yra drumstas, neskaidrus ar pasikeitusi jo spalva;
 - tirpale yra matoma dalelių;
 - jeigu nukritęs kamštį dengiantis dangtelis.
- Apžiūrėkite, ar priemonės nepažeistos. **Nenaudokite** priemonių, jeigu jos atrodo pažeistos arba jeigu jas numetėte.
- Padėkite visas priemones ant švaraus, gerai apšviesto ir lygaus paviršiaus.

Dėžutėje tiekama:



- **Flakonas, kuriame yra vaisto**
- **Hemlibra vartojimo instrukcija**

Dėžutėje netiekama:



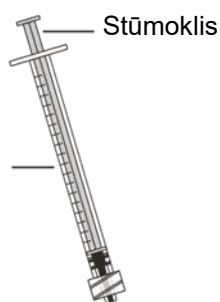
- **Alkoholiu suvilgyti tamponai**
Pastaba: jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną norint suleisti paskirtąją dozę, kiekvienam flakonui būtinai naudokite naują alkoholiu suvilgytą tamponą.

- **Marlė**
- **Vatos tamponas**



- **Flakono adapteris su filtru** (kurį reikia uždėti ant flakono viršaus).
Pastaba: naudojamas vaisto įtraukimui iš flakono į švirkštą. Jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną norint suleisti paskirtąją dozę, kiekvienam flakonui būtinai naudokite naują flakono adapterį.

- ⚠ **Injekcinės adatos nedurkite į flakono adapterį.**



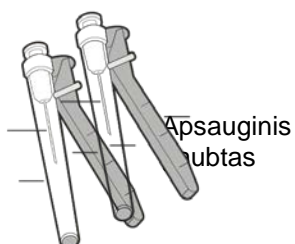
- **Švirkštas su nedidelio nenaudingo tūrio (NNT) stūmokliu**

Svarbu:

- Injekcijos tūriui iki 1 ml naudokite **1 ml NNT švirkštą**.
- Injekcijos tūriui virš 1 ml naudokite **2 ml arba 3 ml NNT švirkštą**.

Pastaba: Nenaudokite 2 ml arba 3 ml NNT švirkštų mažesnėms kaip 1 ml dozėms suleisti.

- Injekcinė adata su apsauginiu gaubtu (skirta vaistui suleisti).
- Injekcinės adatos **nedurkite** į flakono adapterį ir **nenaudokite** injekcinės adatos vaisto įtraukimui iš flakono.

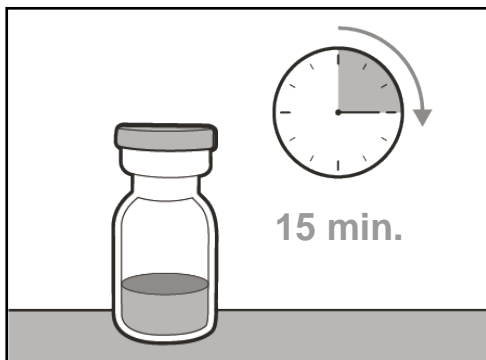


Adata
(dangtelyje)
Dangtelis



- **Aštriems daiktams išmesti skirta talpyklė**

Pasiruošimas:



- Prieš suleidžiant leiskite flakonui (-ams) sušilti iki kambario temperatūros, todėl maždaug 15 minučių palaikykite juos ant švaraus lygaus paviršiaus ir saugokite nuo tiesioginių saulės spindulių.
- Flakono **nešildykite** jokiais kitais būdais.
- Gerai **nusiplaukite rankas** muilu ir vandeniu.

Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas:



- Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Leiskite odai nudžiūti maždaug 10 sekundžių.
- Prieš injekciją nuvalytos odos nelieskite, nevedinkite ir nepūskite.

Vaisto galite suleisti į:

- šlaunį (priekinę vidurinę jos dalį);
- pilvo sritį, išskyrus 5 cm zoną aplink bambą;
- išorinę žasto dalį (tik tuomet, kai injekciją suleidžia globėjas).
- Kiekvienai injekcijai turite pasirinkti kitą injekcijos vietą, bent 2,5 cm toliau nuo bet kurios anksčiau suleistos injekcijos srities.
- **Neleiskite vaisto į tas sritis, kurios gali būti dirginamos diržo ar drabužių juostos.**
- **Neleiskite vaisto į apgamus, randus, kraujosruvas ar tas sritis, kurių oda yra skausminga, paraudusi, sukietėjusi ar pažeista.**

Svirkšto injekcijai paruošimas:

- Vaisto įtraukus į švirkštą, vaistą reikia suleisti nedelsiant.
- Nuėmus injekcinės adatos dangtelį, švirkšte esantį vaistą reikia suleisti po oda ne vėliau kaip per 5 minutes.
- **Nelieskite** adatų ir nedėkite jų ant stalo, jeigu jau nuėmėte jų dangtelį.
- **Nenaudokite** švirkšto, jeigu adata prisilietėte prie bet kokio paviršiaus.

Svarbi informacija po vaisto suleidimo:

- Jeigu injekcijos vietoje pastebėjote kraujo lašelį, injekcijos vietą bent 10 sekundžių galite prispausti steriliu vatos tamponu ar marle, kol kraujavimas sustos.
- Jeigu susidaro kraujosruva (nedidelė kraujavimo sritis po oda), injekcijos vietą taip pat galima švelniai prispausti ledo pakuote. Jeigu kraujavimas nesustoja, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.
- Suleidus vaisto injekcijos vietos **netrinkite**.

Vaisto ir injekcijos priemonių tvarkymas:

Svarbu: aštriems daiktams skirtą talpyklę visada laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

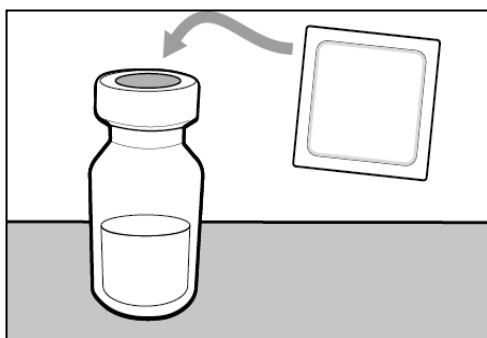
- Visus panaudotus dangtelius, flakonus, flakonų adapterius, adatas bei švirkštus reikia išmesti į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.
- Panaudotus flakono adapterius, adatas ir švirkštus nedelsiant išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę. Nesupakuotų dangtelių, flakonų, adatų ir švirkštų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis
- Jeigu neturite aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės, galite naudoti šiukšlių dėžę:
 - kuri yra pagaminta iš patvaraus plastiko;
 - kurią galima sandariai uždaryti nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai negalėtų iškristi;
 - kuri gali stabiliai stovėti ją naudojant;
 - kuri nepraleidžia skysčių;
 - kuri yra tinkamai pažymėta įspėjamuoju ženklu, kad joje yra pavojingų atliekų.
- Kai aštriems daiktams laikyti skirta talpyklė beveik prisipildo, turite laikytis vietinių rekomendacijų ir ją tinkamai sutvarkyti bei išmesti.
- Panaudotos aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis, nebent vietinės rekomendacijos leidžia tai daryti. Panaudotos aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės **negalima** išmesti į taros rūšiavimo talpas.

1. PARUOŠIMAS

1 veiksmas. Nuimkite flakono dangtelį ir nuvalykite viršų.

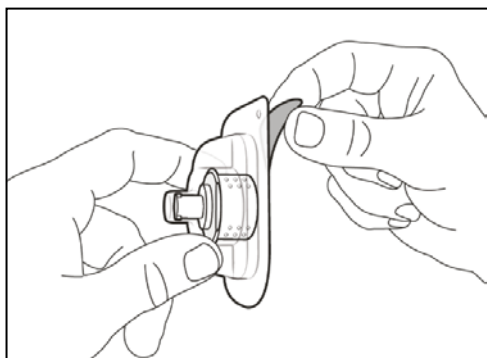


- Nuimkite flakono (-ų) dangtelį (-ius).
- Flakono dangtelį (-ius) išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

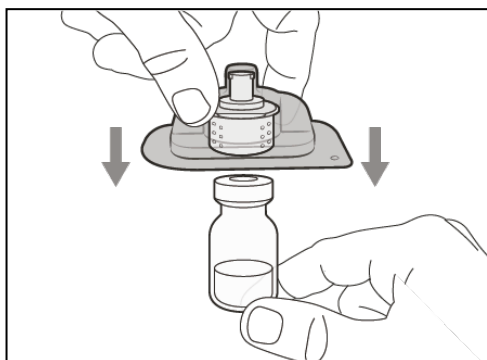


- Nuvalykite flakono (-ų) kamščio viršų alkoholiu suvilgytu tamponu.

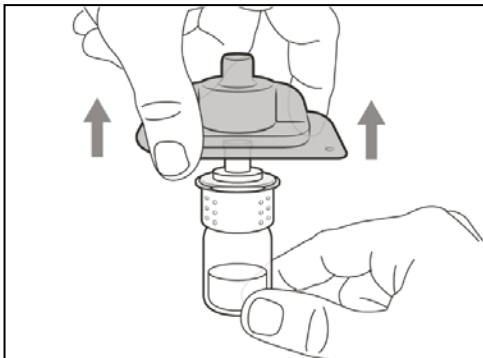
2 veiksmas. Įstumkite flakono adapterį į flakoną.



- Nuplėškite plėvelę ir atidarykite lizdinę pakuotę.
- ⚠ ⚠ **Neišimkite** flakono adapterio iš skaidrios plastikinės lizdinės pakuotės.

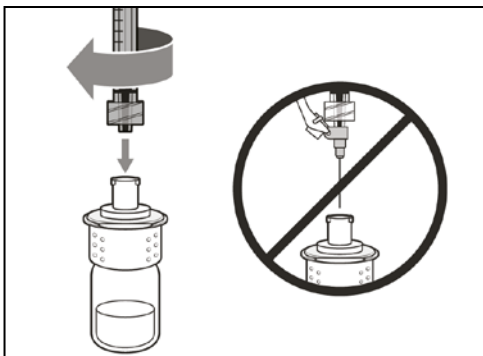


- Stipriai įspauskite plastikinę lizdinę pakuotę su flakono adapteriu į flakoną, kol išgirsite „spragtelėjimą“.



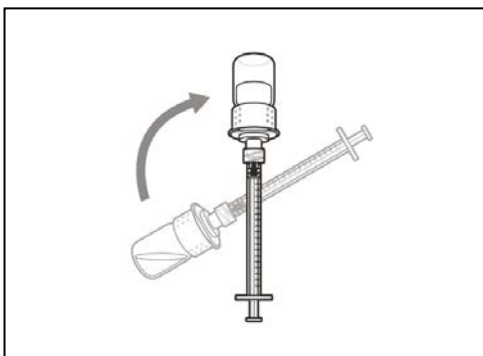
3 veiksmas. Prijunkite švirkštą prie flakono adapterio.

- Nuimkite ir išmeskite plastikinę lizdinę pakuotę.
- **Nelieskite** flakono adapterio viršaus.

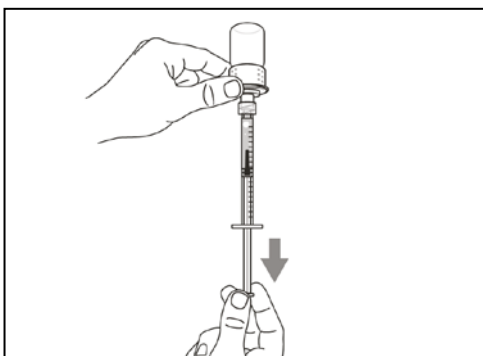


4 veiksmas. Įtraukite vaisto į švirkštą.

- Nuimkite švirkšto dangtelį (jei reikia).
- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite švirkštą prie flakono adapterio, kol jis tvirtai prisitvirtins.
- Nekiškite injekcinės adatos į flakono adapterį.



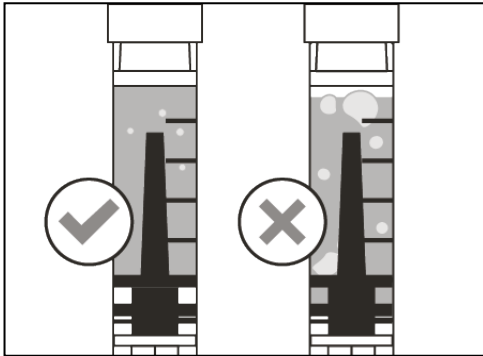
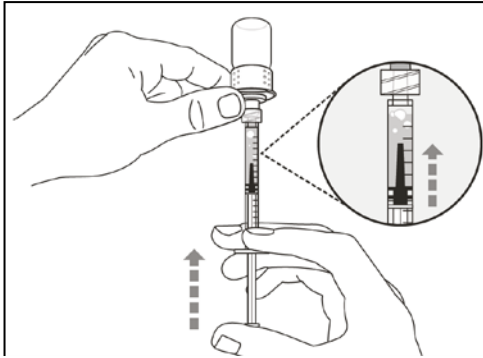
- Laikykite flakono adapterį prijungtą prie švirkšto ir flakoną apverskite dugnu aukštyn.



- Laikydami aukštyn nukreiptą švirkštą, lėtai traukite švirkšto stūmoklį žemyn ir **pripildykite švirkštą** kiek didesniu **vaisto** kiekiu nei Jums paskirtoji jo dozė.
- **Tvirtai laikykite stūmoklį**, kad jis nejudėtų į švirkštą.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

Svarbu: jeigu Jums paskirtoji dozė yra didesnė nei flakone esančio Hemlibra tūris, **ištraukite visą tirpalą** ir pereikite prie skyriaus „Kelių flakonų vartojimas“ nurodymų.

5 veiksmas. Pašalinkite oro burbuliukus.

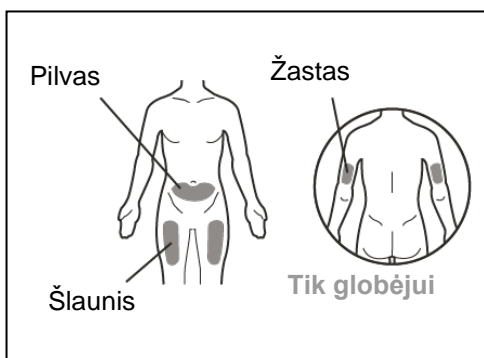


- Laikykite švirkštą prijungtą prie flakono ir patikrinkite, ar **švirkšte nesusidarė didelių oro burbuliukų**. Dėl didelių oro burbuliukų Jums gali būti suleista mažesnė dozė.
- **Didesnius oro burbuliukus pašalinkite** švelniai **tapšnodami** švirkšto stūmoklį pirštu, kol oro burbuliukai pakils link švirkšto viršūnės. **Lėtai stumkite stūmoklį** bei išstumkite didelius oro burbuliukus iš švirkšto.
- Jeigu švirkšte esantis vaisto tirpalo kiekis dabar yra lygus ar mažesnis nei Jums paskirtoji dozė, lėtai patraukite stūmoklį žemyn, kol turėsite **didesnį** vaisto tirpalo kiekį nei Jums **paskirtoji dozė**.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.
- Kartokite anksčiau nurodytus veiksmus, kol pašalinsite visus didelius oro burbuliukus.

Pastaba: prieš pereinami prie kitų veiksmų įsitikinkite, kad švirkšte yra pakankamas tirpalo kiekis, kad galėtumėte suleisti reikiamą dozę.

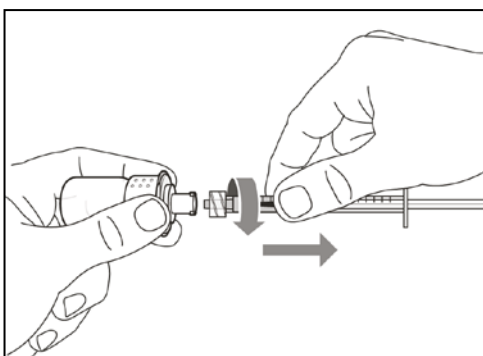
2. INJEKCIJA

6 veiksmas. Nuvalykite injekcijos vietą.



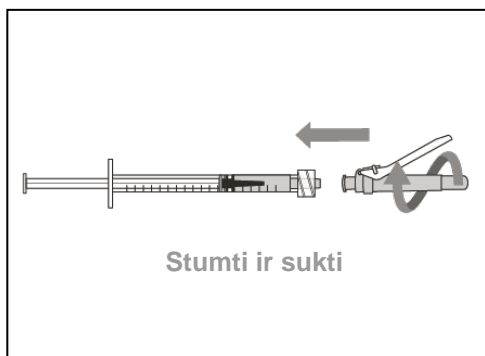
- Pasirinkite ir **nuvalykite** injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.

7 veiksmas. Nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio.



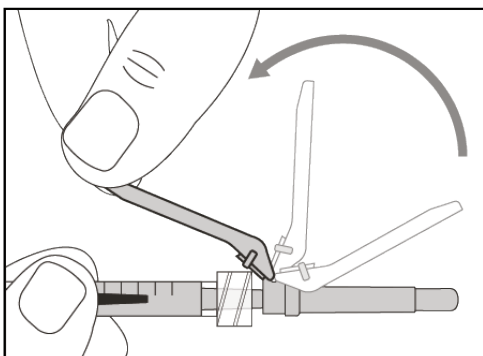
- Sukdami prieš laikrodžio rodyklę ir švelniai traukdami nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio.
- Panaudotą flakoną ir flakono adapterį išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

8 veiksmas. Prie švirkšto pritvirtinkite injekcinę adatą.



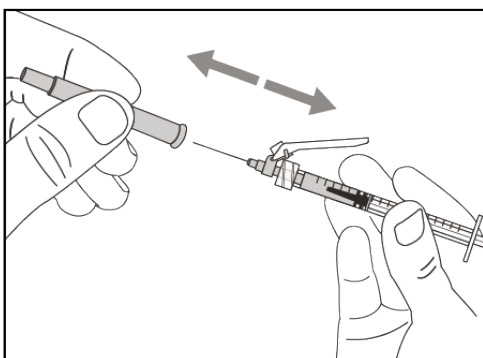
- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite injekcinę adatą, kol ji tvirtai prisitvirtins prie švirkšto.
- Injekcinės adatos **nedurkite** į flakono adapterį ir **nenaudokite** injekcinės adatos vaisto įtraukimui iš flakono.

9 veiksmas. Pasukite apsauginį gaubtą.



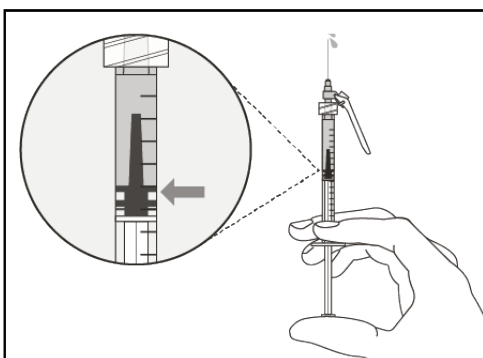
- Pasukite apsauginį gaubtą nuo adatos **link** švirkšto stūmoklio.

10 veiksmas. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį.



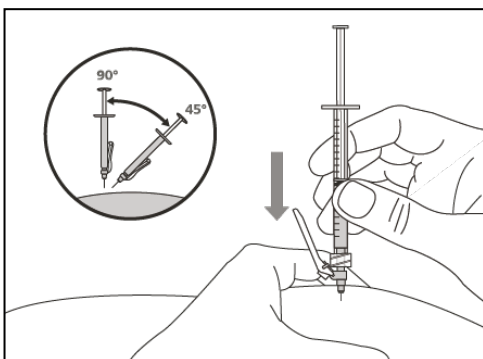
- **Atsargiai** nuimkite prie švirkšto pritvirtintos injekcinės adatos dangtelį.
- Dangtelį išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.
- **Nelieskite** adatos viršūnės ir neprisilieskite adata prie jokio paviršiaus.
- Nuėmus injekcinės adatos dangtelį, švirkšte esantį vaistą reikia suleisti ne vėliau kaip per 5 minutes.

11 veiksmas. Nustatykite stūmoklį ties paskirtosios dozės padala.



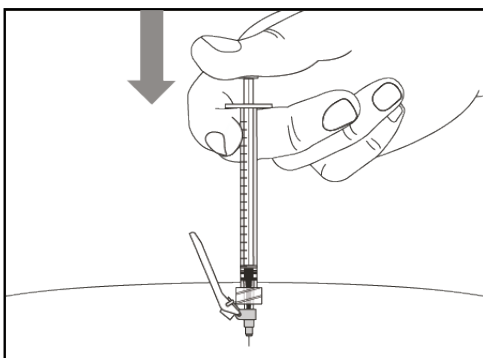
- Laikydami švirkštą nukreiptą adata aukštyn, lėtai stumkite stūmoklį iki Jums paskirtosios dozės padalos.
- **Patikrinkite savo dozę**, įsitikinkite, kad viršutinis stūmoklio kraštas yra vienoje linijoje su ant švirkšto cilindro pažymėta Jums paskirtosios dozės padala.

12 veiksmas. Vaisto suleidimas po oda (poodinė injekcija).



- Suimkite pasirinktos injekcijos vietos odą ir greitai bei tvirtu judesiu įdurkite visą adatą į odą **45-90° kampu**. **Nelaikykite** ir nestumkite stūmoklio, kai įduriate adatą.
- Nekeiskite švirkšto padėties ir paleiskite suimtą injekcijos vietos odą.

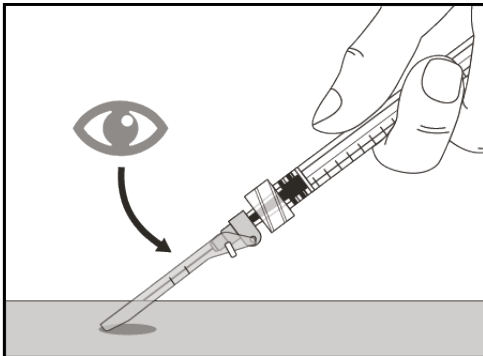
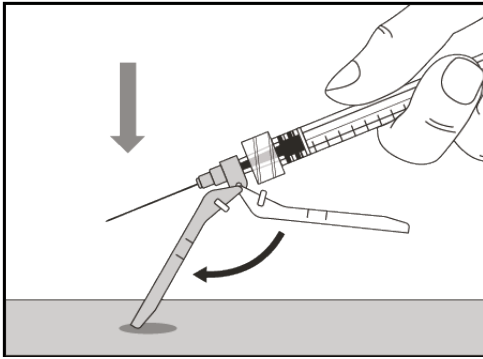
13 veiksmas. Suleiskite vaistą.



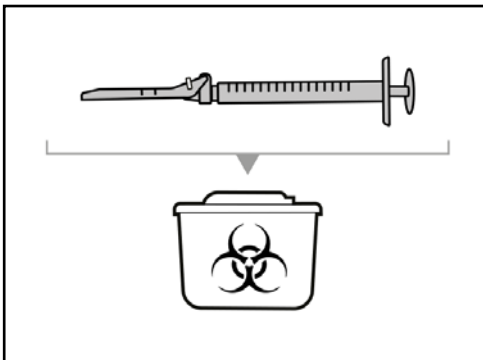
- Lėtai suleiskite visą vaisto tirpalą švelniai stumdami stūmoklį žemyn iki galo.
- Ištraukite adatą ir švirkštą iš injekcijos vietos odos tuo pačiu kampu, kaip įdūrėte.

3. TVARKYMAS

14 veiksmas. Uždenkite adatą apsauginiu gaubtu.



15 veiksmas. Išmeskite švirkštą bei adatą.

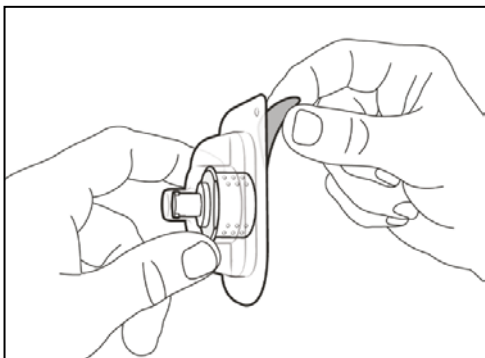


- Pasukite apsauginį gaubtą pirmyn 90° kampu, lenkdami nuo švirkšto stūmoklio.
- **Viena ranka laikydami švirkštą, spauskite apsauginį gaubtą žemyn** remdami į lygų paviršių tvirtu bei greitu judesiu, kol išgirsite „spragtelėjimą“.
- Jeigu „spragtelėjimo“ neišgirdote, pažiūrėkite, ar apsauginis gaubtas visiškai uždengia adatą.
- Visą laiką laikykite pirštus už apsauginio gaubto ir toliau nuo adatos.
- **Nenuimkite** injekcinės adatos.
- Panaudotas adatas ir švirkštus įmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę iškart po panaudojimo. Daugiau informacijos pateikiama skyriuje „Vaisto ir injekcijos priemonių tvarkymas“.
- **Nebandykite** nuimti panaudotos injekcinės adatos nuo panaudoto švirkšto.
- **Nebandykite** injekcinės adatos uždengti dangteliu.
- **Svarbu:** visada laikykite aštriems daiktams skirtą talpyklę vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Visus panaudotus dangtelius, flakonus, flakonų adapterius, adatas ir švirkštus nedelsiant išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

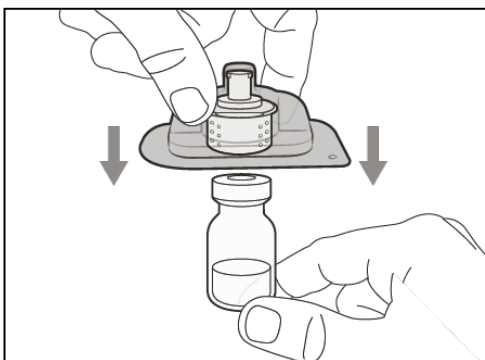
Kelių flakonų vartojimas

Jeigu Jums reikia vartoti daugiau kaip 1 flakoną, kad suleistumėte Jums paskirtą vaisto dozę, laikykitės toliau nurodytų veiksmų po to, kai įtraukėte vaisto iš pirmojo flakono, kaip aprašyta 4 veiksmė. Kiekvienam flakonui būtina naudoti naują flakono adapterį.

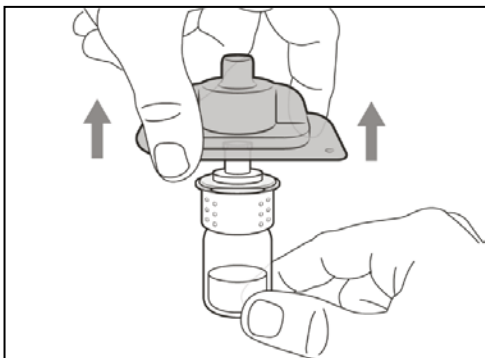
A veiksmas. Įstumkite naują flakono adapterį į naują flakoną.



- Nuplėškite plėvelę ir atidarykite lizdinę pakuotę.
- ⚠ **Neišimkite** flakono adapterio iš skaidrios plastikinės lizdinės pakuotės.

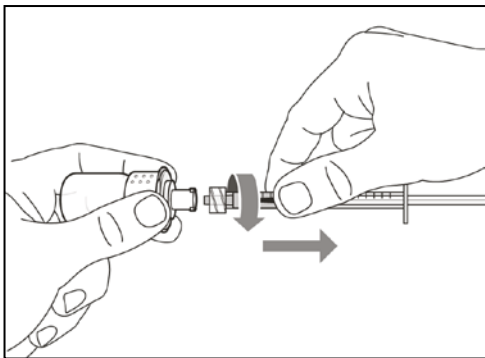


- Stipriai įspauskite plastikinę lizdinę pakuotę su flakono adapteriu į naują flakoną, kol išgirsite „spragtelėjimą“.



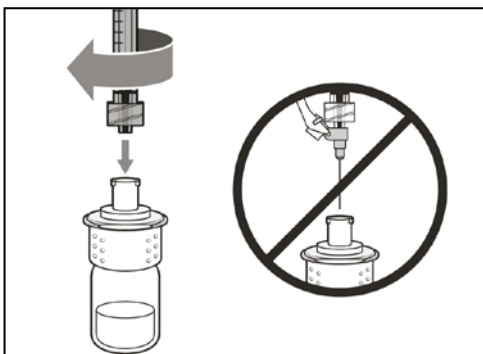
- Nuimkite ir išmeskite plastikinę lizdinę pakuotę.
- **Nelieskite** flakono adapterio viršaus.

B veiksmas. Nuimkite švirkštą nuo panaudoto flakono adapterio.



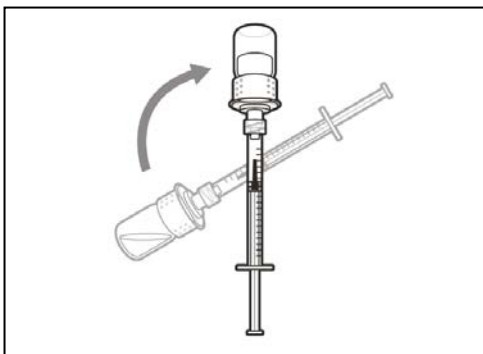
- Sukdami prieš laikrodžio rodyklę ir švelniai traukdami nuimkite įtraukimo švirkštą nuo panaudoto flakono adapterio.
- Panaudotą flakoną ir flakono adapterį išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

C veiksmas. Prijunkite švirkštą prie naujo flakono adapterio.

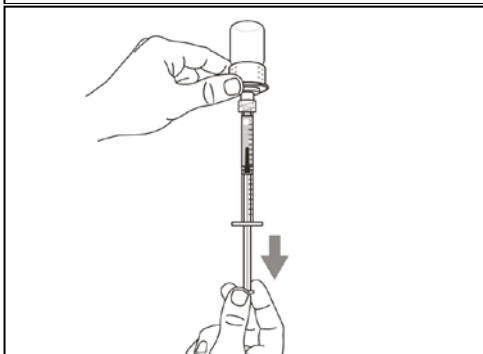


- Stumkite ir pagal laikrodžio rodyklę sukite tą patį švirkštą prie naujo flakono adapterio, kol jis tvirtai prisitvirtins.

D veiksmas. Įtraukite vaisto į švirkštą.



- Laikykite flakono adapterį prijungtą prie švirkšto ir flakoną apverskite dugnu aukštyn.



- Laikydami aukštyn nukreiptą švirkštą, lėtai traukite švirkšto stūmoklį žemyn ir **pripildykite švirkštą** kiek didesniu **vaisto** kiekiu nei Jums paskirtoji jo dozė.
- **Tvirtai laikykite stūmoklį**, kad jis nejudėtų į švirkštą.
- Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

Pastaba: prieš pereidami prie kitų veiksmų įsitikinkite, kad švirkšte yra pakankamas tirpalo kiekis, kad galėtumėte suleisti reikiamą dozę.

Pakartokite veiksmus nuo A iki D kiekvieną kartą, kai vartojate papildomą flakoną, kol švirkšte turėsite šiek tiek daugiau vaisto nei Jums paskirtoji dozė. Pabaigę šiuos veiksmus, laikykite flakono adapterį pritvirtintą prie flakono ir grįžkite prie 5-ojo veiksmo „Pašalinkite oro burbuliukus“. Toliau tęskite likusius veiksmus.