

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder 30 mg emicizumab*

Hvert 0,4 ml hetteglass inneholder 12 mg emicizumab i konsentrasjonen 30 mg/ml.

Hvert 1 ml hetteglass inneholder 30 mg emicizumab i konsentrasjonen 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder 150 mg emicizumab*

Hvert 0,4 ml hetteglass inneholder 60 mg emicizumab i konsentrasjonen 150 mg/ml.

Hvert 0,7 ml hetteglass inneholder 105 mg emicizumab i konsentrasjonen 150 mg/ml.

Hvert 1 ml hetteglass inneholder 150 mg emicizumab i konsentrasjonen 150 mg/ml.

Hvert 2 ml hetteglass inneholder 300 mg emicizumab i konsentrasjonen 150 mg/ml.

* Emicizumab er et humanisert monoklonalt modifisert immunoglobulin G4 (IgG4)-antistoff produsert ved bruk av rekombinant DNA-teknologi i mammalske ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Fargeløs til gulaktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hemlibra er indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel):

- med antistoff mot faktor VIII
- uten antistoff mot faktor VIII som har:
 - alvorlig sykdom ($FVIII < 1\%$)
 - moderat sykdom ($FVIII \geq 1\%$ og $\leq 5\%$) med alvorlig blødningsfenotype

Hemlibra kan brukes i alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp under oppsyn av en lege med erfaring med behandling av hemofili og/eller blødersykdommer.

Dosering

Behandling (inkludert rutinemessig profylakse) med bypass-midler (f.eks. aktivert protrombin-komplekskonsentrat [aPCC] og aktivert rekombinant human FVII [rFVIIa]) skal avsluttes dagen før oppstart med Hemlibra-behandling (se pkt. 4.4).

Profylakse med faktor VIII (FVIII) kan fortsette de første 7 dagene med Hemlibra-behandling.

Anbefalt dose er 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av vedlikeholdsdose fra uke 5, med enten 1,5 mg/kg én gang per uke, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke. Dosen administreres som en subkutan injeksjon.

Behandlingsregimet for startdosen er det samme, uavhengig av regimet for vedlikeholdsdoser.

For å bedre etterlevelse bør behandlingsregime for vedlikeholdsdose velges basert på legens og pasientens/omsorgspersonens preferanse.

Pasientens dose (i mg) og volum (i ml) beregnes slik:

- Startdose (3 mg/kg) én gang per uke de første 4 ukene:
 $\text{Pasientens kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (3 mg/kg)} = \text{total mengde (mg) emicizumab som skal administreres}$
- Etterfulgt av en vedlikeholdsdose fra uke 5 med enten 1,5 mg/kg én gang per uke, 3 mg/kg annenhver uke eller 6 mg/kg hver fjerde uke:
 $\text{Pasientens kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (1,5 mg/kg, 3 mg/kg eller 6 mg/kg)} = \text{total mengde (mg) emicizumab som skal administreres}$

Totalt volum av Hemlibra som skal injiseres subkutant beregnes slik:

$\text{Total mengde (mg) emicizumab som skal administreres} \div \text{konsentrasjon i hetteglasset (mg/ml)} = \text{totalt volum Hemlibra (ml) som skal injiseres.}$

Ulike konsentrasjoner av Hemlibra (30 mg/ml og 150 mg/ml) skal ikke kombineres i samme sprøyte til totalt volum som skal administreres.

Et større volum enn 2 ml per injeksjon skal ikke administreres.

Eksempler:

Pasient med kroppsvekt 16 kg, under et regime med vedlikeholdsdose på 1,5 mg/kg én gang ukentlig:

- Eksempel på startdose (første 4 uker): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ emicizumab kreves til startdosen.
- For å beregne volumet som skal administreres, ta beregnet dose 48 mg delt på 150 mg/ml: $48 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ av Hemlibra med konsentrasjon 150 mg/ml skal injiseres.
- Velg egnet dose og volum fra tilgjengelige styrker på hetteglassene.
- Eksempel på vedlikeholdsdose (fra og med uke 5): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ emicizumab kreves til vedlikeholdsdosen.
- For å beregne volumet som skal administreres, ta beregnet dose 24 mg delt på 30 mg/ml: $24 \text{ mg emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av Hemlibra med konsentrasjon 30 mg/ml skal injiseres én gang ukentlig.
- Velg egnet dose og volum fra tilgjengelige styrker på hetteglassene.

Pasient med kroppsvekt 40 kg, under et regime med vedlikeholdsdose på 3 mg/kg annenhver uke:

- Eksempel på startdose (første 4 uker): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumab kreves til startdosen.
- For å beregne volumet som skal administreres, ta beregnet dose 120 mg delt på 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av Hemlibra med konsentrasjon 150 mg/ml skal injiseres.
- Velg egnet dose og volum fra tilgjengelige styrker på hetteglassene.
- Eksempel på vedlikeholdsdose (fra og med uke 5): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumab kreves til vedlikeholdsdosen.
- For å beregne volumet som skal administreres, ta beregnet dose 120 mg delt på 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av Hemlibra med konsentrasjon 150 mg/ml skal injiseres annenhver uke.
- Velg egnet dose og volum fra tilgjengelige styrker på hetteglassene.

Pasient med kroppsvekt 60 kg, under et regime med vedlikeholdsdose på 6 mg/kg hver fjerde uke:

- Eksempel på startdose (første 4 uker): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ emicizumab kreves til startdosen.
- For å beregne volumet som skal administreres, ta beregnet dose 180 mg delt på 150 mg/ml: $180 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ av Hemlibra med konsentrasjon 150 mg/ml skal injiseres.
- Velg egnet dose og volum fra tilgjengelige styrker på hetteglassene.
- Eksempel på vedlikeholdsdose (fra og med uke 5): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ emicizumab kreves til vedlikeholdsdosen.
- For å beregne volumet som skal administreres, ta beregnet dose 360 mg delt på 150 mg/ml: $360 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ av Hemlibra med konsentrasjon 150 mg/ml skal injiseres hver fjerde uke.
- Velg egnet dose og volum fra tilgjengelige styrker på hetteglassene.

Varighet av behandling

Hemlibra er ment for langvarig profylaktisk behandling.

Justering av dose under behandling

Det er ikke anbefalt å justere dosen med Hemlibra.

Forsinkede eller glemte doser

Dersom en pasient glemmer en subkutan injeksjon med Hemlibra, bør pasienten instrueres til å ta den glemte dosen så snart som mulig, inntil én dag før dagen for neste planlagte dose. Pasienten bør da administrere neste dose på den vanlige planlagte doseringsdagen. Pasienten skal ikke ta to doser på samme dag for å gjøre opp for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Dosejustering er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter under 1 år.

Eldre

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter over 77 år.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det er begrenset mengde data tilgjengelig vedrørende bruk av Hemlibra hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon. Emicizumab har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon.

Håndtering i perioperativ setting

Sikkerhet og effekt av emicizumab i forbindelse med kirurgi er ikke formelt evaluert. Pasienter har gjennomgått kirurgiske prosedyrer uten seponering av emicizumab i kliniske studier.

Dersom bypass-behandling (f.eks. aPCC og rFVIIa) er nødvendig i den perioperative perioden, se doseringsveiledning ved bruk av bypass-behandling under pkt. 4.4. Dersom FVIII er nødvendig i den perioperative perioden, se pkt. 4.5.

Ved monitorering av pasienters underliggende hemostatiske aktivitet, se pkt. 4.4 for informasjon om laboratorietester som ikke påvirkes av emicizumab.

Immuntoleranseinduksjon (ITI)

Sikkerhet og effekt av emicizumab hos pasienter som gjennomgår immuntoleranseinduksjon har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Hemlibra er kun til subkutan bruk og egnet aseptisk teknikk skal benyttes ved administrering (se pkt. 6.6).

Injeksjonen bør begrenses til de anbefalte injeksjonsstedene: magen, overarmenes utside og lårene (se pkt. 5.2).

Administrering av Hemlibra subkutan injeksjon i overarmens utside bør utføres av omsorgsperson eller helsepersonell.

Ved å variere injeksjonsstedet kan reaksjoner på injeksjonsstedet forebygges eller reduseres (se pkt. 4.8). Hemlibra subkutan injeksjon skal ikke administreres i områder hvor huden er rød, øm eller hard, eller områder med blåmerker, føflekker eller arr.

Under behandling med Hemlibra bør andre subkutan administrerte legemidler helst injiseres på forskjellige anatomiske steder.

Administrering utført av pasient og/eller omsorgsperson

Hemlibra er ment til bruk under veiledning fra helsepersonell. Etter god opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienten injisere Hemlibra selv, eller pasientens omsorgsperson kan administrere det, dersom legen mener det er hensiktsmessig.

Legen og omsorgspersonen skal avgjøre om det er hensiktsmessig at barnet injiserer Hemlibra selv. Det er imidlertid ikke anbefalt at barn som er under 7 år gamle administrerer selv.

For utfyllende instruksjoner vedrørende administrering av Hemlibra, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Trombotisk mikroangiopati assosiert med Hemlibra og aPCC

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati (TMA) fra en klinisk studie hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende når det ble gitt en gjennomsnittlig kumulativ mengde med aPCC på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mer (se pkt. 4.8). Behandling av TMA-hendelsene omfattet støttebehandling med eller uten plasmaferese og hemodialyse. Det ble sett tegn på bedring innen én uke etter seponering av aPCC og avbrutt Hemlibra-behandling. Denne raske bedringen er ulik det vanlige kliniske forløpet observert ved atypisk hemolytisk uremisk syndrom og klassisk TMA, slik som trombotisk trombocytopen purpura (se pkt. 4.8). Én pasient gjenopptok behandling med Hemlibra etter resolusjon av TMA og ble deretter fortsatt behandlet sikkert med Hemlibra.

Pasienter som får Hemlibra forebyggende bør monitoreres for utvikling av TMA ved administrering av aPCC. Dersom det oppstår kliniske symptomer og/eller laboratoriesvar som samsvarer med TMA, bør legen umiddelbart seponere aPCC og avbryte Hemlibra-behandling, og håndtere situasjonen som klinisk indisert. Leger og pasienter/omsorgspersoner bør veie fordelene og risikoen ved å gjenoppta Hemlibra forebyggende etter fullstendig bedring av TMA opp mot hverandre i hvert enkelt tilfelle. Når et bypass-middel er indisert hos en pasient som får Hemlibra forebyggende, se doseringsveiledning ved bruk av bypass-midler nedenfor.

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som har høy risiko for TMA (f.eks. har TMA i anamnesen eller har familiemedlemmer som har hatt TMA), eller de som samtidig får legemidler som er kjente risikofaktorer for utvikling av TMA (f.eks. ciklosporin, kinin, takrolimus).

Tromboembolisme assosiert med Hemlibra og aPCC

Det er rapportert alvorlige trombotiske hendelser fra en klinisk studie hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende når det ble gitt en gjennomsnittlig kumulativ mengde med aPCC på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mer (se pkt. 4.8). Ingen tilfeller krevde antikoagulasjonsbehandling. Etter seponering av aPCC og avbrutt Hemlibra-behandling ble det sett tegn på bedring eller fullstendig bedring innen én måned (se pkt. 4.8). Én pasient gjenopptok behandling med Hemlibra etter resolusjon av trombotisk hendelse og ble fortsatt behandlet sikkert.

Pasienter som får Hemlibra forebyggende bør monitoreres for utvikling av tromboembolisme ved administrering av aPCC. Dersom det oppstår kliniske symptomer, bildefunn og/eller laboratoriesvar som samsvarer med trombotiske hendelser, bør legen umiddelbart seponere aPCC og avbryte Hemlibra-behandling, og håndtere situasjonen som klinisk indisert. Leger og pasienter/omsorgspersoner bør veie fordelene og risikoen ved å gjenoppta Hemlibra forebyggende etter fullstendig bedring av trombotiske hendelser opp mot hverandre i hvert enkelt tilfelle. Når et bypass-middel er indisert hos en pasient som får Hemlibra forebyggende, se doseringsveiledning ved bruk av bypass-midler nedenfor.

Veiledning for bruk av bypass-midler hos pasienter som får Hemlibra forebyggende

Behandling med bypass-midler bør avsluttes dagen før oppstart med Hemlibra-behandling.

Dersom det er behov for å bruke bypass-midler under behandling med Hemlibra, bør leger diskutere eksakt dose og doseringsskjema for disse med alle pasienter og/eller omsorgspersoner.

Hemlibra øker pasientens koagulasjonspotensiale. Den nødvendige dosen av bypass-middelet kan derfor være lavere enn dosen som brukes uten Hemlibra forebyggende. Dose og varighet av behandlingen med bypass-midler avhenger av plasseringen og omfanget av blødningen, samt pasientens kliniske tilstand. Bruk av aPCC bør unngås med mindre ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelig. Dersom aPCC er indisert hos en pasient som får Hemlibra forebyggende, bør initial dose ikke overskride 50 E/kg og laboratoriemonitorering er anbefalt (inkludert, men ikke begrenset til, renal monitorering, blodplatetesting og vurdering av trombose). Dersom blødning ikke er kontrollert med den initiale dosen av aPCC opptil 50 E/kg, bør ytterligere doser med aPCC administreres under medisinsk veiledning eller overvåking med hensyn til laboratoriemonitorering for diagnosen TMA eller tromboembolisme og verifisering av blødninger før gjentatt dosering. Total dose aPCC bør ikke overskride 100 E/kg de første 24 timene med behandling. Behandlende leger må vurdere nøye risikoen for TMA og tromboembolisme opp mot risikoen for blødning når det er aktuelt med aPCC-behandling utover de maksimale 100 E/kg de første 24 timene.

Det ble ikke observert noen tilfeller av TMA eller trombotiske hendelser ved bruk av rFVIIa alene hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende i kliniske studier.

Doseringsveiledning for bypass-midler bør følges i minst 6 måneder etter avslutning av Hemlibra forebyggende (se pkt. 5.2).

Immunogenisitet

Utvikling av nøytraliserende anti-emicizumab-antistoffer med synkende konsentrasjon av emicizumab som fører til tap av effekt har uvanlig blitt observert under kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1). Pasienter med kliniske tegn på tap av effekt (f.eks. økning i hendelser av gjennombruddsblødninger), bør umiddelbart evalueres for å vurdere etiologien. Andre terapeutiske muligheter bør vurderes hvis nøytraliserende anti-emicizumab-antistoffer mistenkes.

Effekt av emicizumab på koagulasjonstester

Emicizumab gjenoppretter tenase-kofaktoraktiviteten til manglende aktivert faktor VIII (FVIIIa). Laboratorietester for koagulasjon basert på indre koagulasjonssystem (intrinsisk), inkludert aktivert koagulasjonstid (ACT), aktivert partiell tromboplastintid (f.eks. aPTT), måler total koagulasjonstid inkludert nødvendig tid for trombins aktivering av FVIII til FVIIIa. Slike tester basert på det intrinsiske koagulasjonssystemet gir altfor forkortede koagulasjonstider med emicizumab, som ikke krever aktivering ved hjelp av trombin. De altfor forkortede intrinsiske koagulasjonstidene vil så forstyrre alle enkeltfaktoranalyser basert på aPTT, slik som ettstegs-FVIII-aktivitetsanalysen (se pkt. 4.4, tabell 1). Enkeltfaktoranalyser som bruker kromogene eller immunbaserte metoder er ikke påvirket av emicizumab og kan brukes til å evaluere koagulasjonsparametre under behandling, med spesifikk hensyn til kromogene analyser for FVIII-aktivitet som beskrevet nedenfor.

Kromogene tester for FVIII -aktivitet kan være produsert med koagulasjonsproteiner fra enten menneske eller storfe. Analyser som benytter humane koagulasjonsfaktorer responderer på emicizumab, men kan overestimere det kliniske hemostatiske potensialet til emicizumab. Analyser som benytter bovine koagulasjonsfaktorer er derimot ikke følsomme for emicizumab (ingen målt aktivitet) og kan brukes til å monitorere endogen eller infundert FVIII aktivitet, eller til å måle anti FVIII-inhibitorer.

Emicizumab forblir aktiv i nærvær av inhibitorer av FVIII og vil dermed gi falsk negativt resultat for koagulasjonsbaserte Bethesda-analyser for funksjonell hemming av FVIII. I stedet kan det benyttes en kromogen Bethesda-analyse med en storfebasert FVIII kromogen test som ikke er følsom for emicizumab.

Disse to farmakodynamiske markørene reflekterer ikke faktisk hemostatisk effekt av emicizumab *in vivo* (aPTT er overdrevet forkortet og rapportert FVIII-aktivitet kan overestimeres), men gir en relativ indikasjon på den prokoagulerende effekten av emicizumab.

Oppsummert bør ikke testresultater fra intrinsic pathwaybaserte laboratorietester benyttes til å monitorere aktiviteten, bestemme dosering for faktorerstatning eller antikoagulasjon, eller måle titere for FVIII-inhibitor hos pasienter behandlet med Hemlibra. Forsiktighet bør utvises dersom det benyttes slike tester, ettersom feiltolkning av resultatene kan føre til underbehandling av pasienter som opplever blødningsepisoder, som potensielt kan resultere i alvorlige eller livstruende blødninger.

Tabell 1 nedenfor viser laboratorietester som påvirkes og som ikke påvirkes av emicizumab. Grunnet lang halveringstid kan effekten på koagulasjonsanalyser vedvare i opptil 6 måneder etter siste dose (se pkt. 5.2).

Tabell 1 Koagulasjonstester med resultat som påvirkes og ikke påvirkes av emicizumab

Resultat påvirket av emicizumab	Resultat ikke påvirket av emicizumab
- Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) - Bethesda-analyser (koagulasjonsbasert) for titere av FVIII-inhibitor - Ettstegs aPTT-baserte enkeltfaktoranalyser - aPTT-basert aktivert protein C-resistens (APC-R) - Aktivert koagulasjonstid (ACT)	- Bethesda-analyser (bovine kromogene) for titere av FVIII-inhibitor - Trombintid (TT) - Ettstegs protrombintid (PT)-baserte enkeltfaktoranalyser - Andre kromogenbaserte enkeltfaktoranalyser enn FVIII¹ - Immunbaserte analyser (f.eks. ELISA, turbidimetriske metoder) - Genetiske tester for koagulasjonsfaktorer (f.eks. Faktor V Leiden, Protrombin 20210)

¹For viktige hensyn i forbindelse med kromogene aktivitetsanalyser for FVIII, se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for barn < 1 år. Det hemostatiske systemet hos nyfødte og spedbarn er dynamisk og under utvikling, og de relative konsentrasjonene av pro- og antikoagulerende proteiner hos disse pasientene bør tas i betraktning under nytte-/risikovurderingen, inkludert potensiell risiko for trombose (f.eks. trombose relatert til sentralt venekateter).

Opplæringsmaterie

Alle leger som forventes å forskrive, gi eller ha oppsyn med administrering av Hemlibra, skal forsikre seg om at de har fått og er kjent med opplæringsmaterialet for leger. Helsepersonell skal forklare og diskutere nytte og risiko ved Hemlibra-behandling med pasienten og omsorgspersoner, og påse at pasientkortet og veiledningen for pasient/omsorgspersoner blir utlevert. Pasienten/omsorgspersonen skal få instruksjoner om å alltid ha pasientkortet med seg og vise det til alt annet helsepersonell som konsulteres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte interaksjonsstudier er blitt utført med emicizumab.

Klinisk erfaring tyder på en interaksjon mellom emicizumab og aPCC (se pkt. 4.4 og 4.8).

Basert på prekliniske forsøk er det en mulighet for hyperkoagulerbarhet med rFVIIa eller FVIII i kombinasjon med emicizumab. Emicizumab øker koagulasjonspotensialet, derfor kan nødvendig dose av rFVIIa eller FVIII for å oppnå hemostase være lavere enn ved bruk uten Hemlibra forebyggende.

Ved trombotiske komplikasjoner bør legen vurdere å seponere rFVIIa eller FVIII og avbryte forebyggende Hemlibra som klinisk indisert. Ytterligere håndtering bør tilpasses individuelle kliniske omstendigheter.

- Beslutning om doseendringer bør ta hensyn til halveringstiden for legemidler; spesielt kan avbrudd med emicizumab ikke ha en umiddelbar effekt.
- Monitorering ved bruk av en FVIII kromogen analyse kan gi veiledning i administrering av koagulasjonsfaktor, og testing for trombofile egenskaper kan vurderes.

Det er begrenset erfaring med samtidig administrering av antifibrinolytika med aPCC eller rFVIIa hos pasienter som får Hemlibra profylaktisk. Muligheten for trombotiske hendelser bør imidlertid vurderes når systemiske antifibrinolytika brukes i kombinasjon med aPCC eller rFVIIa hos pasienter som får emicizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Kvinner som kan bli gravide og som får Hemlibra må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 5.2).

Graviditet

Det er ingen kliniske studier på bruk av emicizumab hos gravide kvinner. Studier på dyr med hensyn på reproduksjon er ikke utført med Hemlibra. Det er ikke kjent om emicizumab er fosterskadelig når det gis til gravide kvinner eller om det kan påvirke reproduksjonsevne. Hemlibra bør kun brukes under graviditet dersom den potensielle fordelene for moren overgår den potensielle risikoen for fosteret. Det må tas med i betraktning at under graviditet og etter fødsel er tromboserisikoen økt og at flere komplikasjoner i forbindelse med graviditet er forbundet med en økt risiko for disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC).

Amming

Det er ukjent om emicizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er ikke utført studier for å vurdere påvirkningen av emicizumab på melkeproduksjonen eller tilstedeværelsen i brystmelk. Human IgG er kjent å være tilstede i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Hemlibra skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det er ingen data på fertilitet hos mennesker. Dermed er effekten av emicizumab på mannlig og kvinnelig fertilitet ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hemlibra har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen til Hemlibra er basert på data fra kliniske studier og overvåkning etter markedsføring. De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med Hemlibra var trombotisk mikroangiopati (TMA) og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose (CST) og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose (se nedenfor og pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene rapportert i $\geq 10\%$ av pasientene behandlet med minst én dose Hemlibra var: reaksjoner på injeksjonsstedet (19,4 %), artralgi (14,2 %) og hodepine (14,0 %).

Totalt tre pasienter (0,7 %) som fikk Hemlibra forebyggende i kliniske studier trakk seg fra behandlingen på grunn av bivirkninger, som var TMA, hudnekrose samtidig med overfladisk tromboflebitt, og hodepine.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er basert på data fra overvåkning etter markedsføring og sammenslåtte data fra fem kliniske fase III-studier (studier med voksne og ungdom [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, og BO39182 – HAVEN 4], en gruppestudie fra alle aldre [BO41423 – HAVEN 6] og én pediatrik studie, [BH29992 – HAVEN 2]), hvor totalt 444 pasienter med hemofili A fikk minst én dose Hemlibra som rutinemessig profylakse (se pkt. 5.1). Av disse studiedeltakerene var 307 pasienter (69,1 %) voksne (hvor 2 var kvinner), 61 (13,7 %) ungdom (≥ 12 til < 18 år), 71 (16 %) barn (≥ 2 til < 12 år) og fem (1,1 %) spedbarn og småbarn (1 måned til < 2 år). Median varighet av eksponeringen på tvers av studiene var 32 uker (område: 0,1 til 94,3 uker).

Bivirkninger fra de kliniske fase III-studiene og overvåkning etter markedsføring er opplistet etter MedDRA-organklasser (tabell 2). Tilsvarende frekvenskategorier for hver bivirkning er basert på følgende system: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 2 Sammenheng av bivirkninger fra sammenslåtte kliniske HAVEN-studier og overvåkning etter markedsføring med Hemlibra

Organklasser	Bivirkning (foretrukket betegnelse, MedDRA)	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombotisk mikroangiopati	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
Karsykdommer	Overfladisk tromboflebitt	Mindre vanlige
	Kavernøs sinustrombose ^a	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Hudnekrose	Mindre vanlige
	Angioødem	Mindre vanlige
	Urtikaria	Vanlige
	Utslett	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlige
	Myalgi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på injeksjonsstedet	Svært vanlige
	Pyreksi	Vanlige
	Redusert terapeutisk respons ^b	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
^a Karsykdommer er et sekundært organklasser for kavernøs sinustrombose. ^b Tap av effekt (reduert terapeutisk respons) manifestert som en økning i gjennombruddsblødning er rapportert med nøytraliserende anti-emicizumab-antistoffer med synkende konsentrasjon av emicizumab (se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger og pkt. 4.4 og 5.1).		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombotisk mikroangiopati

TMA-hendelser ble i sammenslåtte kliniske fase III-studier rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene (3/444) og hos 9,7 % av pasientene (3/31) som fikk minst én dose aPCC under behandling med emicizumab. Alle tre TMA-er oppsto når det ble gitt en gjennomsnittlig kumulativ mengde med aPCC på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mer i løpet av et behandlingstilfelle (se pkt. 4.4). Pasientene hadde trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi og akutt nyreskade, uten alvorlige mangler i ADAMTS13-aktivitet. En pasient gjenopptok Hemlibra etter bedring av TMA uten tilbakefall.

Trombotiske hendelser

Alvorlige trombotiske hendelser ble i sammenslåtte kliniske fase III-studier rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene (2/444) og 6,5 % av pasientene (2/31) som fikk minst én dose aPCC under behandling med emicizumab. Begge de alvorlige trombotiske hendelsene oppsto når det ble gitt en gjennomsnittlig kumulativ mengde med aPCC på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mer i løpet av et behandlingstilfelle. Én pasient gjenopptok Hemlibra etter bedring av den trombotiske hendelsen uten tilbakefall (se pkt. 4.4).

Karakterisering av interaksjonen mellom emicizumab og aPCC-behandling i pivotale kliniske studier

Det var 82 tilfeller av aPCC-behandling* hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende, hvorav 8 tilfeller (10 %) besto av en gjennomsnittlig kumulativ mengde med aPCC på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mer. To av de 8 tilfellene var assosiert med trombotiske hendelser og 3 av de 8 tilfellene var assosiert med TMA (tabell 3). Ingen TMA eller trombotiske hendelser var assosiert med de resterende tilfellene av aPCC-behandling. Blant alle tilfeller av aPCC-behandling besto 68 % av kun én infusjon < 100 E/kg.

Tabell 3 Karakterisering av aPCC-behandling* i de sammenslåtte kliniske fase III-studiene

Varighet av aPCC-behandling	Gjennomsnittlig kumulativ mengde med aPCC over 24 timer (E/kg/24 timer)		
	< 50	50-100	> 100
< 24 timer	9	47	13
24–48 timer	0	3	1 ^b
> 48 timer	1	1	7 ^{a,a,b}

* Et tilfelle av aPCC-behandling er definert som alle doser med aPCC en pasient fikk, uavhengig av årsak, frem til det var en 36-timers behandlingsfri pause. Det inkluderer alle tilfeller av aPCC-behandling unntatt tilfeller de første 7 dagene og tilfeller som oppsto 30 dager etter seponering av Hemlibra.

^a Trombotisk mikroangiopati

^b Trombotisk hendelse

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet (ISR) ble meget hyppig rapportert (19,4 %) i de sammenslåtte kliniske studiene. Alle ISR observert i kliniske studier med Hemlibra ble rapportert å være ikke-alvorlige og av mild til moderat intensitet, og 94,9 % gikk tilbake uten behandling. De vanligste rapporterte ISR-symptomene var erytem på injeksjonsstedet (10,6 %), smerte på injeksjonsstedet (4,1 %) og pruritus på injeksjonsstedet (2,9 %) og hevelse på injeksjonsstedet (2,7 %).

Immunogenisitet

I de sammenslåtte kliniske fase III-studiene med Hemlibra var utvikling av nøytraliserende anti-emicizumab-antistoffer assosiert med synkende konsentrasjon av emicizumab mindre vanlig (se pkt. 5.1). Én pasient, som utviklet nøytraliserende anti-emicizumab-antistoffer med synkende konsentrasjon av emicizumab, opplevde tap av effekt (manifestert som gjennombruddsblødning) etter fem uker med behandling og senere seponerte behandling med Hemlibra (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Den pediatriske populasjonen som ble studert består av totalt 137 pasienter, hvorav 5 (3,6 %) var spedbarn og småbarn (alder fra 1 måned til under 2 år), 71 (51,8 %) var barn (alder fra 2 til under 12 år) og 61 (44,5 %) var ungdom (alder fra 12 til under 18 år).

Sikkerhetsprofilen for Hemlibra var totalt sett lik mellom spedbarn, barn, ungdom og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdose av Hemlibra.

Symptomer

Utsiktet overdose kan medføre hyperkoagulerbarhet.

Håndtering

Pasienter som får en utsiktet overdose skal umiddelbart kontakte lege og må monitoreres tett.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC-kode: B02BX06

Virkningsmekanisme

Emicizumab er et humanisert monoklonalt modifisert immunglobulin G4 (IgG4)-antistoff med en bispesifikk antistoffstruktur.

Emicizumab binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende FVIIa som er nødvendig for effektiv hemostase.

Emicizumab har ingen strukturlikhet eller homolog sekvens med FVIII og induserer eller forsterker dermed ikke utviklingen av direkte inhibitorer av FVIII.

Farmakodynamiske effekter

Forebyggende behandling med Hemlibra forkorter aPTT og øker rapportert FVIII aktivitet (ved bruk av en kromogen analyse med humane koagulasjonsfaktorer). Disse to farmakodynamiske markørene

reflekterer ikke faktisk hemostatisk effekt av emicizumab *in vivo* (aPTT er for mye forkortet og rapportert FVIII aktivitet kan overestimeres), men gir en relativ indikasjon på den prokoagulerende effekten av emicizumab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Hemlibra for rutinemessig profylakse hos pasienter med hemofili A ble evaluert i fem kliniske studier (tre studier med voksne og ungdom hos pasienter med hemofili A med eller uten FVIII-inhibitorer [HAVEN 1, HAVEN 3 og HAVEN 4], én pediatrik studie hos pasienter med hemofili A med FVIII-inhibitorer [HAVEN 2] og en gruppestudie med pasienter i alle aldre med mild eller moderat hemofili A uten FVIII-inhibitorer [HAVEN 6]).

Kliniske studier med voksne og ungdom hos pasienter med hemofili A med eller uten FVIII-inhibitorer

Pasienter (i alderen ≥ 12 år og > 40 kg) med hemofili A uten FVIII-inhibitorer (studie BH30071 – HAVEN 3)

Studien HAVEN 3 var en randomisert, multisenter, åpen, klinisk fase III-studie med 152 mannlige voksne og ungdom (i alderen ≥ 12 år og > 40 kg) med alvorlig hemofili A uten FVIII-inhibitorer, som tidligere fikk enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med FVIII. Pasientene fikk subkutan Hemlibra, 3 mg/kg én gang ukentlig de første fire ukene, etterfulgt av enten 1,5 mg/kg én gang ukentlig (arm A og D) eller 3 mg/kg annenhver uke (arm B), eller ingen profylakse (arm C). Pasientene i arm C kunne bytte til Hemlibra (3 mg/kg annenhver uke) etter å ha fullført minst 24 uker uten profylakse. I arm A og B var opptitrering av dosen til 3 mg/kg tillatt etter 24 uker for pasienter som opplevde to eller flere kvalifiserte blødninger (dvs. spontane og klinisk signifikante blødninger som oppsto ved steady-state). Pasienter i arm D kunne opptitrere etter sin andre kvalifiserende blødning. Ved tidspunktet for den primære analysen gjennomgikk fem pasienter opptitrering av vedlikeholdsdosen.

89 pasienter som tidligere var behandlet med episodisk (ved behov) FVIII ble randomisert i ratioen 2:2:1 til å få Hemlibra enten én gang ukentlig (arm A; N = 36), annenhver uke (arm B; N = 35) eller ingen profylakse (arm C; N = 18), med stratifisering ut fra tidligere 24-ukers blødningsrate (< 9 eller ≥ 9). Sekstire pasienter som tidligere fikk behandling med forebyggende FVIII ble inkludert i arm D til å få Hemlibra (1,5 mg/kg én gang ukentlig).

Hovedmålet med studien var å evaluere effekten av forebyggende Hemlibra ukentlig (arm A) eller annenhver uke (arm B) sammenlignet med ingen profylakse (arm C) hos pasienter som tidligere fikk behandling med episodisk FVIII, basert på antall blødninger som krevde behandling med koagulasjonsfaktorer (se tabell 4). Andre formål med studien inkluderte evaluering av den randomiserte sammenligningen av arm A, B og arm C på den forebyggende effekten Hemlibra har på å redusere totalt antall blødninger, spontane blødninger, leddblødninger og mål-leddblødninger (se tabell 4). I tillegg ble pasientenes behandlingspreferanse vurdert ved bruk av en spørreundersøkelse.

Effekten av forebyggende behandling med Hemlibra ble også sammenlignet med tidligere profylaktisk FVIII-behandling (arm D) hos pasienter som hadde deltatt i en ikke-intervensjonsstudie (NIS) før inkludering (se tabell 5). Kun pasienter fra NIS ble inkludert i denne sammenligningen, fordi blødninger og behandlingsdata ble samlet inn med samme detaljeringsnivå som i HAVEN 3. NIS er en observasjonsstudie med hovedformål å fange opp detaljerte kliniske data vedrørende blødningsepisoder og bruk av hemofililegemidler blant pasienter med hemofili A uten at det er i sammenheng med en intervensjonsstudie.

Pasienter (i alderen ≥ 12 år) med hemofili A med FVIII inhibitorer (studie BH29884 – HAVEN 1))

HAVEN 1-studien var en randomisert åpen klinisk multisenterstudie hos 109 gutter og voksne menn (i alderen ≥ 12 år) med hemofili A med FVIII inhibitorer som tidligere hadde mottatt enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med bypass-midler (aPCC og rFVIIa). I studien fikk pasientene ukentlig Hemlibra forebyggende (armene A, C og D) – 3 mg/kg én gang ukentlig i 4 uker

etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang ukentlig deretter – eller ingen forebyggende behandling (arm B). Pasienter som var randomisert til arm B kunne bytte til Hemlibra forebyggende etter å ha fullført minst 24 uker uten profylakse. Opptitrering av dosen til 3 mg/kg én gang ukentlig var tillatt etter 24 uker med Hemlibra forebyggende for pasienter som opplevde to eller flere kvalifiserende blødninger (dvs. spontane og verifiserte blødninger av klinisk betydning som oppsto ved steady-state). Ved tidspunktet for primæranalysen gjennomgikk to pasienter opptitrering av vedlikeholdsdosen til 3 mg/kg én gang ukentlig.

53 pasienter som tidligere var behandlet episodisk (ved behov) med bypass-midler ble randomisert i ratioen 2:1 til å få Hemlibra forebyggende (arm A) eller ingen forebyggende behandling (arm B), med stratifisering ut fra tidligere 24-ukers blødningsrate (< 9 eller ≥ 9).

49 pasienter som tidligere var behandlet med forebyggende bypass-midler ble inkludert i arm C for å få Hemlibra forebyggende. Syv pasienter som tidligere var behandlet med episodiske (ved behov) bypass-midler som hadde deltatt i NIS før inkludering, men som ikke kunne inkluderes i HAVEN 1 før lukking av arm A og B, ble inkludert i arm D for å få Hemlibra forebyggende.

Hovedmålet med studien var å evaluere behandlingseffekten av ukentlig Hemlibra forebyggende sammenlignet med ingen forebyggende behandling (arm A vs. arm B) med hensyn på antall blødninger som krever behandling med koagulasjonsfaktorer over tid (minst 24 uker eller seponeringsdato), blant pasienter som tidligere var behandlet med episodiske (ved behov) bypass-midler (se tabell 6). Andre sekundære mål med den randomiserte sammenligningen av arm A og B var effekten av ukentlig Hemlibra forebyggende på reduksjon i antallet av alle blødninger, spontane blødninger, leddblødninger og mål-leddblødninger (se tabell 6), i tillegg til å vurdere pasientenes helserelaterte livskvalitet (HRQoL) og helsestatus (se tabell 10 og 11). Gjennomsnittlig eksponeringstid (SD) for alle pasienter i studien var 21,38 uker (12,01). For hver behandlingsarm var gjennomsnittlig eksponeringstid (SD) 28,86 uker (8,37) for arm A, 8,79 (3,62) for arm B, 21,56 (11,85) for arm C og 7,08 (3,89) for arm D. Én pasient i arm A trakk seg fra studien før oppstart med Hemlibra.

Studien evaluerte også effekten av ukentlig Hemlibra forebyggende sammenlignet med tidligere episodiske (ved behov) og forebyggende bypass-midler (separate sammenligninger) hos pasienter som hadde deltatt i NIS før innrulling (hhv. arm A og C) (se tabell 7).

Pasienter (i alderen ≥ 12 år) med hemofili A med eller uten FVIII inhibitorer (studie BO39182 - HAVEN 4)

Hemlibra ble undersøkt i en enarmet, multisenter, klinisk fase III-studie med 41 mannlige voksne og ungdom (i alderen ≥ 12 år og > 40 kg) med hemofili A med FVIII-inhibitorer eller med alvorlig hemofili A uten FVIII-inhibitorer som tidligere fikk enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med bypass-midler eller FVIII. Pasientene fikk Hemlibra forebyggende – 3 mg/kg én gang ukentlig i fire uker etterfulgt av 6 mg/kg hver fjerde uke deretter. Hovedmålet med studien var å evaluere effekten av Hemlibra, gitt forebyggende hver fjerde uke, i å opprettholde tilstrekkelig blødningskontroll, basert på behandlede blødninger. Andre formål var å evaluere den kliniske effekten av Hemlibra forebyggende på alle blødninger, behandlede spontane blødninger, behandlede leddblødninger og behandlede mål-leddblødninger (se tabell 8). Pasientenes behandlingspreferanse ble også vurdert ved bruk av en spørreundersøkelse.

Pasienter (alle aldre) med mild eller moderat hemofili A uten FVIII-inhibitor (studie BO41423–HAVEN 6)

HAVEN 6 studien var en multisenter, åpen, enarmet fase III klinisk studie hos 71 emicizumab-behandlede pasienter (alle aldre) med mild ($n = 20$ [28,2 %]) eller moderat ($n = 51$ [71,8 %]) hemofili A uten FVIII-inhibitorer hvor profylakse var indisert og vurdert av utprøver. De fleste pasienter var menn (69 pasienter [97,2 %]), og 2 var kvinner (2,8 %). Ved inkludering i studien fikk 34 pasienter (47,9 %) episodisk (ved behov) og 37 (52,1 %) pasienter fikk forebyggende behandling med FVIII.

Pasientene fikk Hemlibra 3 mg/kg subkutant én gang ukentlig i de første fire ukene etterfulgt av pasientens preferanser for en av de følgende vedlikeholdsregimene fra uke 5: 1,5 mg/kg én gang ukentlig (n = 24 [33, 8%]), 3 mg/kg hver annen uke (n = 39 [54, 9 %]) eller 6 mg/kg hver fjerde uke (n = 8 [11,3 %]). Opptritrering av dose til 3 mg/kg ukentlig var tillatt etter 24 uker for pasienter som opplevde to eller flere kvalifiserende blødninger (dvs. spontane og blødninger av klinisk betydning som oppsto ved steady-state). Ved tidspunktet for interimanalyse gjennomgikk ingen pasienter opptritrering av vedlikeholdsdosen.

Hovedmålet med studien var å evaluere effekten av forebyggende Hemlibra basert på antall blødninger som krevde behandling med koagulasjonsfaktor over tid (f.eks. blødningshastighet for behandlede blødninger, se tabell 9). Andre mål var å evaluere effekten av forebyggende Hemlibra basert på antall blødninger, spontane blødninger, leddblødninger og behandlede mål-leddblødninger over tid samt vurdering av pasientrapportert, HRQoL, ved bruk av spørreskjema CATCH (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia) over tid.

Effektresultater

HAVEN 3

Tabell 4 viser effektresultatene for Hemlibra forebyggende sammenlignet med ingen profylakse med hensyn på rate for behandlede blødninger, alle blødninger, behandlede spontane blødninger, behandlede leddblødninger og behandlede mål-leddblødninger.

Tabell 4 HAVEN 3-studien: Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate) for armen med Hemlibra forebyggende versus armen uten profylakse hos pasienter ≥ 12 år uten FVIII inhibitorer

Endepunkt	Arm C: Ingen profylakse (N = 18)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg ukentlig (N = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg annenhver uke (N = 35)
Behandlede blødninger			
ABR (95 % KI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% reduksjon (RR), p-verdi	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Median ABR (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Alle blødninger			
ABR (95 % KI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% reduksjon (RR), p-verdi	NA	95 % (0,05 < 0,0001	94 % (0,06), < 0,0001
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	0 (0,0;18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)

Endepunkt	Arm C: Ingen profylakse (N = 18)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg ukentlig (N = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg annenhver uke (N = 35)
Behandlede spontane blødninger			
ABR (95 % KI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% reduksjon (RR), p-verdi	NA	94 % (0,06), < 0,0001	98 % (0,02), < 0,0001
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Behandlede leddblødninger			
ABR (95 % KI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% reduksjon (RR), p-verdi	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Behandlede mål-leddblødninger			
ABR (95 % KI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% reduksjon (RR), p-verdi	NA	95 % (0,05), < 0,0001	95 % (0,05), < 0,0001
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Frekvensratio og konfidensintervall (KI) er fra en negativ binomial regresjon (NBR)-modell og p-verdi fra en stratifisert Wald-test, som sammenligner blødningsrate mellom spesifiserte armer. Arm C: omfatter kun perioden uten forebygging. Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier. Behandlede blødninger = blødninger behandlet med FVIII. Alle blødninger = blødninger behandlet og ikke behandlet med FVIII. Omfatter kun data før opptitrering for pasienter som fikk dosen sin opptitrert. Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker. ABR= Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate); KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio (rate ratio); IQR= interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil, NA= Ikke aktuelt (not applicable)			

I intra-pasientanalysen for den kliniske studien HAVEN 3 resulterte Hemlibra forebyggende i en statistisk signifikant ($p < 0,0001$) reduksjon (68 %) i blødningsrate for behandlede blødninger sammenlignet med tidligere FVIII-profylakse samlet inn i NIS før inkludering (se tabell 5).

Tabell 5 HAVEN 3-studien: Intra-pasient-sammenligning av årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate) (behandlede blødninger) med Hemlibra forebyggende versus tidligere FVIII-profylakse

Endepunkt	Arm D NIS: Tidligere FVIII-profylakse (N = 48)	Arm D: Hemlibra 1,5 mg/kg ukentlig (N = 48)
Median effektperiode (uker)	30,1	33,7
Behandlede blødninger		
ABR (95 % KI)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% reduksjon (RR), p-verdi	68 % (0,32), < 0,0001	
% pasienter med null blødninger (95 % KI)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Median ABR (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
Frekvensratio og konfidensintervall er fra en negativ binomial regresjon (NBR)-modell og p-verdi fra en stratifisert Wald-test, som sammenligner ABR mellom spesifiserte armer. Intra-pasient-sammenligningsdata fra NIS. Kun pasienter som deltok i NIS og i studien HAVEN 3 er inkludert. Omfatter kun data før opptitrering for pasienter som fikk dosen sin opptitrert. Behandlede blødninger = blødninger behandlet med FVIII. Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier. ABR = Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio (rate ratio); IQR = interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil. Selv om det ble observert større etterlevelse med emicizumab forebyggende enn med tidligere forebygging med FVIII, ble det ikke identifisert noen forskjell i ABR hos pasienter med ≥ 80 % eller < 80 % etterlevelse av doser med forebyggende FVIII i henhold til standardkrav for merking (dataene må tolkes med forsiktighet på grunn av liten utvalgsstørrelse). På grunn av den korte halveringstiden for FVIII forventes ingen gjenværende effekt etter seponering. Kun de fem første emicizumabdosene måtte administreres under oppsyn for å ivareta sikkerheten og riktig injeksjonsteknikk. Som for forebygging med FVIII, ble selvadministrering hjemme tillatt for alle påfølgende emicizumabdosers. Alle pasienter ble behandlet av spesialister på hemofili som bekreftet at tilstrekkelig forebygging med FVIII ble administrert til pasienter som var inkludert i sammenligningen mellom pasienter. Dette understøttet likeverdig vanlig forebygging på tvers av studiesentre og pasienter.		

HAVEN 1

Tabell 6 viser effektresultatene for Hemlibra forebyggende sammenlignet med ingen profylakse med hensyn på rate for behandlede blødninger, alle blødninger, behandlede spontane blødninger, behandlede leddblødninger og behandlede mål-leddblødninger.

Tabell 6 HAVEN 1: Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate) i armen med Hemlibra forebyggende versus armen uten profylakse hos pasienter ≥ 12 år med FVIII inhibitorer

Endepunkt	Arm B: ingen profylakse	Arm A: 1,5 mg/kg Hemlibra ukentlig
	N=18	N=35
Behandlede blødninger		
ABR (95 % KI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% reduksjon (RR), p-verdi	87 % (0,13), < 0,0001	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Gjennomsnittlig ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Alle blødninger		
ABR (95 % KI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% reduksjon (RR), p-verdi	80 % (0,20), < 0,0001	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Behandlede spontane blødninger		
ABR (95 % KI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% reduksjon (RR), p-verdi	92 % (0,08), < 0,0001	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Behandlede leddblødninger		
ABR (95 % KI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% reduksjon (RR), p-verdi	89 % (0,11), 0,0050	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Behandlede mål-leddblødninger		
ABR (95 % KI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% reduksjon (RR), p-verdi	95 % (0,05), 0,0002	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Frekvensratio og konfidensintervall (KI) er fra en negativ binomial regresjon (NBR)-modell og p-verdi fra en stratifisert Wald-test, som sammenligner blødningsrate mellom spesifiserte armer. Arm B: omfatter kun perioden uten forebygging. Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier. Behandlede blødninger = blødninger behandlet med bypass-midler. Alle blødninger = blødninger behandlet og ikke behandlet med bypass-midler. Omfatter kun data før opptitrering for pasienter som fikk dosen sin opptitrert. Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker. ABR = Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate); KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio (rate ratio); IQR = interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil.		

I intra-pasientanalysen for HAVEN 1 resulterte Hemlibra forebyggende i statistisk signifikant ($p = 0,0003$) og klinisk betydningsfull reduksjon (79 %) i blødningsrate for behandlede blødninger sammenlignet med tidligere forebygging med bypass-middel samlet inn i NIS før innrullering (se tabell 7).

Tabell 7 HAVEN 1: Intra-pasient-sammenligning av årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate) (behandlede blødninger) med Hemlibra forebyggende versus tidligere profylakse med bypass-midler (NIS-pasienter)

Endepunkt	Arm C _{NIS} : tidligere bypass-middel- profylakse	Arm C: Hemlibra 1,5 mg/kg ukentlig
	N=24	N=24
Behandlede blødninger		
ABR (95 % KI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Median ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% reduksjon (RR), p-verdi	79 % (0,21), 0,0003	
Frekvensratio og konfidensintervall (KI) er fra en negativ binomial regresjon (NBR)-modell og p-verdi fra en stratifisert Wald-test, som sammenligner ABR mellom spesifiserte armer. Intra-pasient-sammenligningsdata fra NIS. Kun pasienter som deltok i NIS og i studien HAVEN 1 er inkludert. Omfatter kun data før opptitrering for pasienter som fikk dosen sin opptitrert. Behandlede blødninger = blødninger behandlet med bypass-midler. Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier. ABR = Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate); KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio; IQR = interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil Selv om det ble observert større etterlevelse med emicizumab forebyggende enn med tidligere forebygging med bypass-midler, ble det ikke identifisert noen forskjell i ABR hos pasienter med ≥ 80 % eller < 80 % etterlevelse av doser med forebyggende bypass-midler i henhold til standardkrav for merking (dataene må tolkes med forsiktighet på grunn av liten utvalgsstørrelse). På grunn av den korte halveringstiden for bypass-midler forventes ingen gjenværende effekt etter seponering. Kun de fem første emicizumabdosene måtte administreres under oppsyn for å ivareta sikkerheten og riktig injeksjonsteknikk. Som for forebygging med bypass-midler, ble selvadministrering hjemme tillatt for alle påfølgende emicizumabdosers.		

HAVEN 4

Tabell 8 viser effektresultater fra primæranalysen for Hemlibra forebyggende hver fjerde uke med hensyn på rate for behandlede blødninger, alle blødninger, behandlede spontane blødninger, behandlede leddblødninger og behandlede mål-leddblødninger. 41 pasienter ≥ 12 år ble evaluert for effekt med en median observasjonstid på 25,6 uker (område: 24,1–29,4).

Tabell 8 HAVEN 4: Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate) med Hemlibra forebyggende hos pasienter ≥ 12 år med eller uten FVIII inhibitorer

	Hemlibra 6 mg/kg forebyggende hver fjerde uke		
Endepunkter	^a ABR (95 % KI)	^b Median ABR (IQR)	% Null blødninger (95 %KI)
N	41	41	41
Behandlede blødninger	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Alle blødninger	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Behandlede spontane blødninger	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Behandlede leddblødninger	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Behandlede mål-leddblødninger	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Beregnet ved hjelp av en modell for negativ binomial regresjon (NBR) ^b Beregnet ABR Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier Behandlede blødninger: blødninger behandlet med FVIII eller rFVIIa Alle blødninger: blødninger behandlet og ikke behandlet med FVIII eller rFVIIa Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker. ABR = Årlig blødningsfrekvens (Annualized Bleed Rate), KI = konfidensintervall; IQR = interkvartil avstand (interquartile range); 25. persentil til 75. persentil			

HAVEN 6 (interim analyse)

51 pasienter med moderat hemofili A i alderen 2 til 56 år ble vurdert for effekt med en median observasjonstid på 30,4 uker (område: 17,4–61,7). Interim effektresultat av forebyggende Hemlibra hos pasienter med moderat hemofili A (se pkt. 4.1) med hensyn til rate av behandlede blødninger, alle blødninger, behandlede spontane blødninger, behandlede leddblødninger og behandlede mål-leddblødninger er vist i tabell 9.

Tabell 9 HAVEN 6: Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate) med Hemlibra forebyggende hos pasienter med moderat hemofili A uten FVIII inhibitorer

	Hemlibra 1,5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W eller 6 mg/kg Q4W		
Endepunkter	^a ABR (95 % KI)	^b Median ABR (IQR)	% Null blødninger (95 % KI)
N	51	51	51
Behandlede blødninger	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Alle blødninger	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Behandlede spontane blødninger	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Behandlede leddblødninger	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Behandlede mål-leddblødninger	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Beregnet ved hjelp av en modell for negativ binomial regresjon (NBR) ^b Beregnet ABR Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier Behandlede blødninger: blødninger behandlet med FVIII Alle blødninger: blødninger behandlet og ikke behandlet med FVIII Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker. ABR = Årlig blødningsfrekvens (Annualized Bleed Rate), KI = konfidensintervall; IQR = interkvartil avstand (interquartile range); 25. persentil til 75. persentil; QW=en gang forebyggende hver uke; Q2W=en gang forebyggende hver andre uke; Q4W=en gang forebyggende hver fjerde uke ^c 1,5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5)			

Målinger av helserelaterte utfall

De kliniske HAVEN-studiene evaluerte HRQoL og helsestatus ved bruk av kliniske resultatvurderingsmål. HAVEN 1 og 2 brukte spørreskjemaet *Haemophilia-specific Quality of Life* (hemofili-spesifikk livskvalitet, Haem-A-QoL) for voksne (> 18 år) og versjonen for ungdom (Haemo-QoL-SF, for 8 til < 18 år), henholdsvis, hvor Fysisk helseskår (dvs. smertefulle hevelser, tilstedeværelse av leddsmarter, smerter ved bevegelse, vanskeligheter med å gå langt og behov for mer tid for å gjøre seg klar) og totalskår (summen av alle skår) var protokolldefinerte endepunkter av interesse. HAVEN 2 brukte i tillegg spørreskjemaet *Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden* (Tilpasset InhibQoL med aspekter for omsorgspersonsbyrde) for å få omsorgspersonsrapport for HRQoL hos pediatriske pasienter < 12 år. HAVEN 6 vurderte HRQoL hos voksne og pediatriske pasienter, så vel som omsorgspersoner for pediatriske pasienter, ved bruk av spørreskjemaet *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia* (Omfattende vurderingsverktøy for utfordringer ved hemofili, CATCH). Omfanget av oppfatning av risiko og påvirkning av hemofili på daglige aktiviteter, sosiale aktiviteter, rekreasjonsaktiviteter og arbeid/skole, samt fravær og behandlingsbyrde ble undersøkt. For å måle endringer i helsestatus ble *Index Utility Score* (Indeks-nytte-skår, IUS) og visuell analog skala (VAS) fra spørreundersøkelsen *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels* (EuroQoL fem-dimensjoner-fem nivåer, EQ-5D-5L) undersøkt.

Helserelaterte utfall i HAVEN 1

I denne studien var totalskår ved baseline (gjennomsnitt = henholdsvis 41,14 og 44,58) og fysisk helseskala-skår (gjennomsnitt = henholdsvis 52,41 og 57,19) ved baseline lik for Hemlibra forebyggende og ingen forebygging. Tabell 10 oppsummerer sammenligningen mellom armen med Hemlibra forebyggende (arm A) og armen med ingen forebygging (arm B) på totalskår for Haem-A-QoL og fysisk helseskala etter 24 uker med behandling justert for baseline. Ukentlig Hemlibra forebyggende viste en statistisk signifikant og klinisk betydningsfull forbedring sammenlignet med ingen forebygging i det forhåndsdefinerte endepunktet for fysisk helseskala-skår i Haem-A-QoL ved vurderingen ved uke 25.

Tabell 10 HAVEN 1: Endring i Haem-A-QoL-skår for fysisk helse med Hemlibra forebyggende versus ingen profylakse hos pasienter ≥ 18 år med FVIII -inhibitorer

Haem-A-QoL ved uke 25	Arm B: ingen forebygging (N = 14)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg ukentlig (N = 25)
Fysisk helse-skår (område 0 til 100)		
Justert gjennomsnitt	54,17	32,61
Forskjell i justerte gjennomsnitt (95 % KI)	21,55 (7,89, 35,22)	
p-verdi	0,0029	
Totalskår (område 0 til 100)		
Justert gjennomsnitt	43,21	29,2
Forskjell i justerte gjennomsnitt (95 % KI)	14,01 (5,56, 22,45)	
Arm B: omfatter kun perioden uten forebygging. Omfatter kun data før opptitrering for pasienter som fikk dosen sin opptitrert. Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker. Haem-A-QoL-skalaen går fra 0 til 100; lavere skår gjenspeiler bedre HRQoL. Klinisk betydningsfull forskjell: Totalskår: 7 poeng; Fysisk helse: 10 poeng. Analyser er basert på data fra personer som responderte både ved studiestart og ved evaluering i uke 25.		

Utfall for helsestatus i HAVEN 1

Tabell 11 oppsummerer sammenligningen mellom armen med Hemlibra forebyggende (arm A) og armen uten forebygging (arm B) på EQ-5D-5L-indeks-nytte-skalaen (IUS) og visuell analog skala (VAS) etter 24 uker med behandling justert for baseline.

Tabell 11 HAVEN 1: EQ-5D-5L-skår hos pasienter ≥ 12 år ved uke 25

EQ-5D-5L-skår etter 24 uker	Arm B: ingen forebygging (N = 16)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg ukentlig (N = 29)
Visuell analog skala		
Justert gjennomsnitt	74,36	84,08
Forskjell i justerte gjennomsnitt (95 % KI)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
Indeks-nytte-skår		
Justert gjennomsnitt	0,65	0,81
Forskjell i justerte gjennomsnitt (95 % KI)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
Arm B: omfatter kun perioden uten forebygging. Omfatter kun data før opptitrering for pasienter som fikk dosen sin opptitrert. Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker. Høyere skår indikerer bedre livskvalitet. Forskjell av klinisk betydning: VAS: 7 poeng, Indeks-nytte-skår: 0,07 poeng Analyser er basert på data fra personer som responderte både ved studiestart og ved evaluering i uke 25.		

HAVEN 6 helserelaterte utfall

I HAVEN 6 ble HRQoL for pasienter i alle aldre med moderat hemofili A evaluert ved uke 25 basert på CATCH-spørreskjemaet. CATCH-spørreskjemaet (versjon 1.0) er et validert instrument som vurderer effekten av hemofili og dens behandling. Det finnes ulike versjoner av spørreskjemaet for voksne pasienter, pediatriske pasienter og omsorgspersoner for pediatriske pasienter. Helserelatert livskvalitet på Hemlibra-profylakse forble generelt stabil, med forbedring i behandlingsbyrdedomenet til CATCH konsekvent observert på tvers av respondentgruppene.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter (i alderen < 12 år, eller 12 til 17 år som veier < 40 kg) med hemofili A med FVIII inhibitorer (studie BH29992 – HAVEN 2)

Ukentlig forebygging med Hemlibra ble evaluert i en enarmet åpen klinisk multisenterstudie hos pediatriske pasienter (i alderen < 12 år, eller 12 til 17 år som veier < 40 kg) med hemofili A med FVIII inhibitorer. Pasientene fikk Hemlibra forebyggende som 3 mg/kg én gang ukentlig de første 4 ukene, etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang ukentlig deretter.

Studien evaluerte farmakokinetikk (PK), sikkerhet og effekt inkludert effekten av ukentlig Hemlibra forebyggende sammenlignet med tidligere episodisk og forebyggende bypass-middelbehandling hos pasienter som hadde deltatt i NIS før inkludering (intra-pasient-sammenligning).

Effektresultater

HAVEN 2 (interimanalyse)

Ved tidspunktet for interimanalysen ble effekten evaluert hos 59 pasienter som var < 12 år gamle og hadde fått ukentlig Hemlibra forebyggende i minst 12 uker, inkludert fire pasienter i alderen < 2 år, 17 pasienter i alderen 2 til < 6 år, og 38 pasienter i alderen 6 til < 12 år. Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate) og prosentandel av pasientene med null blødninger ble beregnet (se tabell 12). Median observasjonstid for disse pasientene var 29,6 uker (område: 18,4 til 63,0 uker).

Tabell 12 HAVEN 2: Oversikt over effekt (interimanalyse)

Endepunkt	^a ABR (95 % KI) ^b N = 59	^c Median ABR (IQR) ^b N = 59	% null blødninger (95 % KI) ^b N = 59
Behandlede blødninger	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Alle blødninger	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Behandlede spontane blødninger	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Behandlede leddblødninger	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Behandlede mål-leddblødninger	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
ABR = Årlig blødningsfrekvens (annualized bleed rate); KI = konfidensintervall; IQR = interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil a Beregnet ved hjelp av en modell for negativ binomial regresjon (NBR). b Effektdata fra behandlede pasienter i alderen < 12 år som hadde vært i studien HAVEN 2 i minst 12 uker (N = 59), ettersom studien hadde som hovedmål å undersøke behandlingseffekt basert på alder. c Beregnet ABR Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier. Behandlede blødninger: blødninger behandlet med bypass-midler. Alle blødninger: blødninger behandlet og ikke behandlet med bypass-midler. Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker.			

I intra-pasientanalysen resulterte ukentlig forebyggende behandling med Hemlibra i en klinisk betydningsfull reduksjon (98 %) i behandlet blødningsrate hos 18 pediatriske pasienter som hadde minst 12 uker med Hemlibra forebyggende sammenlignet med blødningsraten observert i ikke-intervensjonsstudien (NIS), før inkludering (tabell 13).

Tabell 13 HAVEN 2: Intra-pasient-sammenligning av Årlig blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate) (behandlede blødninger) med Hemlibra forebyggende versus tidligere profylakse med bypass-middel

Endepunkt	Tidligere behandling med bypass-middel* (N = 18)	Hemlibra forebyggende (N = 18)
Behandlede blødninger		
ABR (95 % KI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% reduksjon (RR)	98 % (0,02)	
% pasienter med null blødninger (95 % KI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Median ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
* Tidligere forebyggende behandling for 15 av de 18 pasientene; tidligere episodisk (ved behov) behandling for 3 personer Frekvensratio og konfidensintervall (KI) er fra en modell for negativ binomial regresjon (NBR) og p-verdi fra stratifisert Wald-test, som sammenligner ABR mellom spesifiserte armer. Intra-pasient-sammenligningsdata fra NIS. Kun pasienter som deltok i NIS og i HAVEN 2-studien er inkludert. Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier. Behandlede blødninger: blødninger behandlet med bypass-midler. Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker. ABR = annualised blødningsfrekvens (Annualised Bleed Rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio (rate ratio); IQR = interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil Selv om det ble observert større etterlevelse med emicizumab forebyggende enn med tidligere forebygging med bypass-midler, ble det ikke identifisert noen forskjell i ABR hos pasienter med ≥ 80 % eller < 80 % etterlevelse av doser med forebyggende bypass-midler i henhold til standardkrav for merking (dataene må tolkes med forsiktighet på grunn av liten utvalgsstørrelse). På grunn av den korte halveringstiden for bypass-midler forventes ingen gjenværende effekt etter seponering. Kun de fem første emicizumabdosene måtte administreres under oppsyn for å ivareta sikkerheten og riktig injeksjonsteknikk. Som for forebygging med bypass-midler, ble selvadministrering hjemme tillatt for alle påfølgende emicizumabdosser.		

Resultater fra pediatriske helserelaterte utfall

Helserelaterte utfall i HAVEN 2

I HAVEN 2 ble HRQoL hos pasienter i alderen ≥ 8 år til < 12 år evaluert ved uke 25 basert på Haemo-QoL-SF-spørreskjemaet for barn (se tabell 14). Haemo-QoL-SF er et gyldig og pålitelig mål for HRQoL. HRQoL hos pasienter i alderen < 12 år ble også evaluert ved uke 25 basert på det tilpassede spørreskjemaet InhibQoL med aspekter av byrde for omsorgsperson, fylt ut av omsorgspersoner (se tabell 14). Det tilpassede InhibQoL er et gyldig og pålitelig mål for HRQoL.

Tabell 14 HAVEN 2: Endring fra baseline til uke 25 i fysisk helseskår hos pasienter (i alderen < 12 år) etter behandling med Hemlibra forebyggende, rapportert av pasienter og omsorgspersoner

	Haemo-QoL-SF
Fysisk helseskår (område 0 til 100)^a	
Gjennomsnittlig skår ved baseline (95 % KI) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
	Tilpasset InhibQoL med aspekter av byrde for omsorgsperson
Fysisk helseskår (område 0 til 100)^a	
Gjennomsnittlig skår ved baseline (95 % KI) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)
^a Lavere skår (negativ endringsskår) gjenspeiler bedre funksjon. Analyser er basert på data fra personer som responderte både ved studiestart og ved evaluering i uke 25.	

Det er begrenset erfaring med bruk av bypass-midler eller FVIII under operasjoner og prosedyrer. Bruk av bypass-middel eller FVIII under operasjoner og prosedyrer ble bestemt av utprøveren.

Ved gjennombruddsblødninger bør pasienter som får emicizumab forebyggende behandles med tilgjengelige terapier. Se veiledning for bypass-midler under pkt. 4.4.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det en risiko for en immunrespons hos pasienter behandlet med emicizumab. Totalt 739 pasienter ble testet for anti-emicizumab-antistoffer i de sammenslåtte kliniske studiene. Trettiseks pasienter (4,9 %) testet positivt for anti-emicizumab-antistoffer. Hos 19 pasienter (2,6 %) var anti-emicizumab-antistoffer nøytraliserende *in vitro*. Av disse 19 pasientene hadde de nøytraliserende anti-emicizumab-antistoffene ikke en klinisk meningsfull innvirkning på farmakokinetikken eller effekten av Hemlibra hos 15 pasienter, mens synkende plasmakonsentrasjon av emicizumab ble observert hos fire pasienter (0,5 %). Én pasient (0,1 %) med nøytraliserende anti-emicizumab-antistoffer og synkende plasmakonsentrasjon av emicizumab opplevde tap av effekt etter fem uker med behandling og seponerte Hemlibra. Totalt sett var sikkerhetsprofilen til Hemlibra lik mellom pasientene med anti-emicizumab-antistoffer (inkludert nøytraliserende antistoffer) og de uten (se pkt. 4.4 og 4.8).

Eldre populasjon

Bruk av Hemlibra hos pasienter i alderen 65 år og eldre med hemofili A støttes av studiene HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 og HAVEN 6. Basert på begrensede data er det ingen evidens for å anbefale en forskjell i effekt eller sikkerhet hos pasienter i alderen 65 år eller eldre.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til emicizumab ble fastslått via ikke-kompartiment-analyse i friske forsøkspersoner og ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse på en database som besto av 389 pasienter med hemofili A.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering hos pasienter med hemofili A var halveringstiden for absorpsjon 1,6 dager.

Etter flere subkutane administreringer av 3 mg/kg én gang ukentlig de første 4 ukene hos pasienter med hemofili A, oppnådde gjennomsnittlig ($\pm$ SD) trough-plasmakonsentrasjoner av emicizumab $52,6 \pm 13,6$ mikrog/ml ved uke 5.

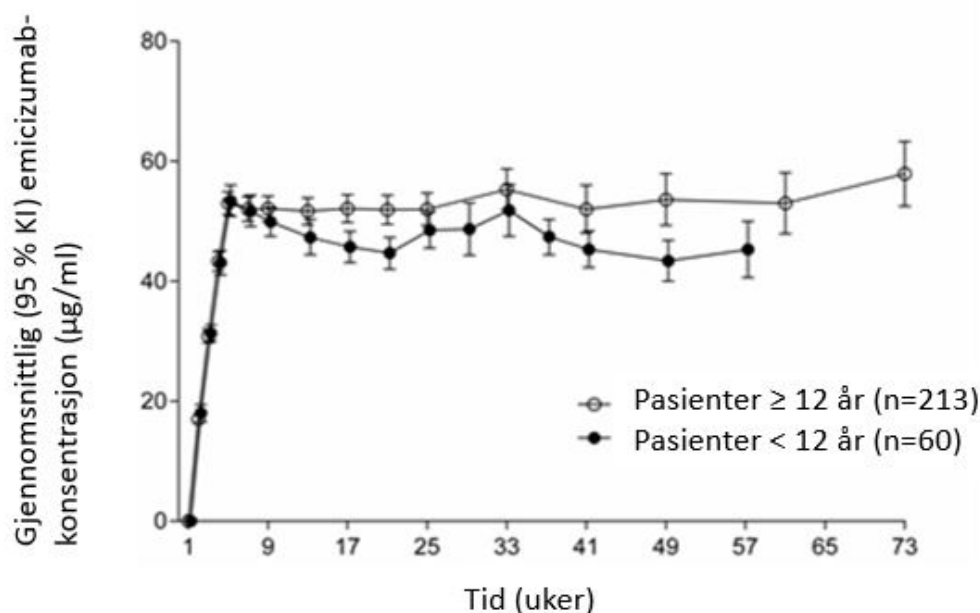
Tabell 15 viser forventet gjennomsnittlig ($\pm$ SD) C_{trough} og C_{maks} og ratioer av $C_{\text{maks}}/C_{\text{trough}}$ ved steady-state for de anbefalte vedlikeholdsdosene på 1,5 mg/kg én gang ukentlig, 3 mg/kg annenhver uke eller 6 mg/kg hver fjerde uke.

Tabell 15 Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) konsentrasjoner av emicizumab ved steady-state

	Vedlikeholdsdose		
Parametere	1,5 mg/kg én gang ukentlig	3 mg/kg annenhver uke	6 mg/kg hver fjerde uke
$C_{\text{maks, ss}}$ (mikrog/ml)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{gj.sn., ss}}$ (mikrog/ml)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}}$ (mikrog/ml)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{\text{maks}}/C_{\text{trough}}$ -ratio	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{\text{gj.sn., ss}}$ = gjennomsnittlig konsentrasjon ved steady-state; $C_{\text{maks, ss}}$ = maksimal plasmakonsentrasjon ved steady-state; $C_{\text{trough, ss}}$ = trough-konsentrasjon ved steady-state. Farmakokinetiske parameter utledet fra den farmakokinetiske populasjonsmodellen.			

Lignende farmakokinetiske profiler ble observert etter dosering én gang ukentlig (3 mg/kg/uke i 4 uker etterfulgt av 1,5 mg/kg/uke) hos voksne/ungdom (≥ 12 år) og barn (< 12 år) (se figur 1).

Figur 1 Profil for gjennomsnittlig ($\pm$ 95 % KI) plasmakonsentrasjon av emicizumab versus tid hos pasienter ≥ 12 år (studiene HAVEN 1 og HAVEN 3) sammenlignet med pasienter < 12 år (studien HAVEN 2)



Hos friske forsøkspersoner var absolutt biotilgjengelighet etter subkutan administrering av 1 mg/kg mellom 80,4 % og 93,1 %, avhengig av injeksjonssted. Det ble observert lignende farmakokinetiske profiler etter subkutan administrering i abdomen, overarm og lår. Emicizumab kan administreres på disse anatomiske områdene om hverandre (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Etter en enkelt intravenøs dose på 0,25 mg/kg emicizumab hos friske forsøkspersoner, var distribusjonsvolumet ved steady state 106 ml/kg (dvs. 7,4 l for en voksen som veier 70 kg).

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) estimert fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen, var 10,4 l etter flere subkutane doser med emicizumab hos pasienter med hemofili A.

Biotransformasjon

Metabolismen av emicizumab er ikke studert. IgG-antistoffer blir hovedsakelig katabolisert ved lysosomal proteolyse og deretter eliminert fra eller brukt på nytt av kroppen.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrering av 0,25 mg/kg hos friske forsøkspersoner, var total clearance av emicizumab 3,26 ml/kg/dag (dvs. 0,228 l/dag for en voksen som veier 70 kg) og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 26,7 dager.

Etter subkutane enkeltinjeksjoner hos friske forsøkspersoner var halveringstiden for eliminasjon omtrent 4 til 5 uker.

Etter flere subkutane injeksjoner hos pasienter med hemofili A var tilsynelatende clearance 0,272 l/dag og tilsynelatende halveringstid for eliminasjon var 26,8 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Emicizumab utviste doseproporsjonal farmakokinetikk hos pasienter med hemofili A etter første dose med Hemlibra over et dosespekter på 0,3 til 6 mg/kg. Eksponeringen ($C_{gj,sn.,ss}$) for flere doser er sammenlignbar mellom 1,5 mg/kg hver uke, 3 mg/kg annenhver uke og 6 mg/kg hver fjerde uke.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk

Effekten av alder på farmakokinetikken til emicizumab ble vurdert i en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 5 spedbarn (≥ 1 måned til < 2 år), 55 barn (mindre enn 12 år) og 50 ungdommer (12 til < 18 år) med hemofili A.

Alder påvirket ikke farmakokinetikken til emicizumab hos pediatriske pasienter.

Eldre

Effekten av alder på farmakokinetikken til emicizumab ble vurdert i en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 13 forsøkspersoner i alderen 65 år og eldre (ingen forsøkspersoner var eldre enn 77 år). Relativ biotilgjengelighet ble redusert ved høyere alder, men det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til emicizumab mellom forsøkspersoner < 65 år og forsøkspersoner ≥ 65 år.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsanalyser hos pasienter med hemofili A viste at rase ikke påvirket farmakokinetikken til emicizumab. Det er ikke nødvendig med dosejustering for denne demografiske faktoren.

Kjønn

Data fra kvinnelige pasienter er for begrenset til å konkludere.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier på effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til emicizumab.

De fleste pasientene med hemofili A i den farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde normal nyrefunksjon ($N = 332$, kreatininclearance [CL_{cr}] ≥ 90 ml/min) eller lett nedsatt nyrefunksjon ($N = 27$, CL_{cr} på 60–89 ml/min). Lett nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke farmakokinetikken til emicizumab. Det er begrenset mengde data vedrørende bruk av Hemlibra hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kun 2 pasienter med CL_{cr} på 30–59 ml/min) og ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Påvirkning av moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til emicizumab kan ikke fastslås.

Emicizumab er et monoklonalt antistoff og blir heller katabolisert enn skilt ut via nyrene. Det forventes ikke at doseendring er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier på effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til emicizumab. De fleste pasientene med hemofili A i den farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde normal leverfunksjon (bilirubin og ASAT $\leq$ ULN (øvre normalgrense), N = 300) eller lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin fra 1,0 til 1,5 x ULN og hvilken som helst ASAT, N = 51). Kun 6 pasienter hadde moderat nedsatt leverfunksjon ($1,5 \times \text{ULN} < \text{bilirubin} \leq 3 \times \text{ULN}$ og hvilken som helst ASAT). Lett nedsatt leverfunksjon påvirket ikke farmakokinetikken til emicizumab (se pkt. 4.2). Sikkerhet og effekt av emicizumab er ikke undersøkt spesifikt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var inkludert i kliniske studier. Ingen data vedrørende bruk av Hemlibra hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er tilgjengelig.

Emicizumab er et monoklonalt antistoff og blir heller katabolisert enn metabolisert i lever. Det forventes ikke at doseendring er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Andre spesielle populasjoner

Modellering viser at mindre hyppig dosering hos pasienter med hypoalbuminemi og lav kroppsvekt for sin alder resulterer i lavere eksponeringer av emicizumab; simuleringer indikerer at disse pasientene fremdeles vil ha nytte av klinisk betydningsfull blødningskontroll. Ingen pasienter med slike egenskaper ble inkludert i kliniske studier.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av akutt toksisitet og toksisitet ved gjentatt dosering, inkludert endepunkter for sikkerhetsfarmakologi og reproduksjonstoksisitet.

Fertilitet

Emicizumab forårsaket ingen endringer i reproduksjonsorganene hos hann- eller hunn-cynomolgusaper opptil de høyeste undersøkte dosene på 30 mg/kg/uke (tilsvarende 11 ganger human eksponering ved høyeste dose på 3 mg/kg/uke, basert på AUC).

Teratogenisitet

Ingen data er tilgjengelig med hensyn til potensielle bivirkninger av emicizumab på embryoføtal utvikling.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Etter subkutan injeksjon i dyr ble det observert reversibel blødning, perivaskulær mononukleær celleinfiltrasjon, nedbrytning/nekrose av underhuden og opphovning av endotel i underhuden.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

L-arginin
L-histidin
L-asparaginsyre
Poloksamer 188
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom Hemlibra og sprøyter av polypropylen eller polykarbonat og kanyler av rustfritt stål.

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2 år.

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2 år.

Når uåpnede hetteglass er tatt ut av kjøleskapet, kan de oppbevares i romtemperatur (under 30 °C) i opptil 7 dager.

Etter oppbevaring i romtemperatur, kan uåpnede hetteglass settes tilbake i kjøleskapet. Dersom de er oppbevart utenfor kjøleskap og deretter satt tilbake i kjøleskap, skal total tid utenfor kjøleskap ikke overskride 7 dager. Hetteglassene må aldri utsettes for temperaturer over 30 °C. Hetteglass som er oppbevart i romtemperatur i mer enn 7 dager eller utsatt for temperaturer over 30 °C skal kastes.

Anbrutt hetteglass og fylt sprøyte

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart etter overføring fra hetteglass til sprøyte. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og –forhold brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

3 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp laminert med en fluororesin-film og festet med et aluminiumsløkk utstyrt med en grå «flip-off»-hette i plast som vises av. Hvert hetteglass inneholder 12 mg emicizumab i 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver eske inneholder ett hetteglass.

3 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp laminert med en fluororesin-film og festet med et aluminiumsløkk utstyrt med en lyseblå «flip-off»-hette i plast som vises av. Hvert hetteglass inneholder 30 mg emicizumab i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver eske inneholder ett hetteglass.

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

3 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp laminert med en fluororesin-film og festet med et aluminiumslokk utstyrt med en lilla «flip-off»-hette i plast som vris av. Hvert hetteglass inneholder 60 mg emicizumab i 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver eske inneholder ett hetteglass.

3 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp laminert med en fluororesin-film og festet med et aluminiumslokk utstyrt med en turkis «flip-off»-hette i plast som vris av. Hvert hetteglass inneholder 105 mg emicizumab i 0,7 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver eske inneholder ett hetteglass.

3 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp laminert med en fluororesin-film og festet med et aluminiumslokk utstyrt med en brun «flip-off»-hette i plast som vris av. Hvert hetteglass inneholder 150 mg emicizumab i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver eske inneholder ett hetteglass.

3 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp laminert med en fluororesin-film og festet med et aluminiumslokk utstyrt med en gul «flip-off»-hette i plast som vris av. Hvert hetteglass inneholder 300 mg emicizumab i 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver eske inneholder ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hemlibra oppløsning til subkutan injeksjon er steril, uten konserveringsmiddel og klar til bruk uten fortynning.

Hemlibra skal inspiseres visuelt før administrering for å sikre at det ikke er partikler eller misfarging tilstede. Hemlibra er en fargeløs til gulaktig oppløsning. Oppløsningen skal kastes dersom den inneholder synlige partikler eller produktet er misfarget.

Skal ikke ristes.

Hetteglass med Hemlibra injeksjonsvæske, oppløsning er kun til engangsbruk.

For å trekke opp Hemlibra oppløsning fra hetteglasset og injisere det subkutant, trenger man en sprøyte, en overføringskanyle med filter eller en hetteglassadapter med filter og en injeksjonskanyle.

Se anbefalte egenskaper nedenfor:

En 1 ml sprøyte bør brukes til injeksjoner med opptil 1 ml Hemlibra oppløsning, mens en 2 til 3 ml sprøyte bør brukes til injeksjoner med mer enn 1 ml og opptil 2 ml.

Se Hemlibra «Bruksanvisning» for beskrivelse av håndtering ved kombinasjon av hetteglass i en sprøyte. Hetteglass med ulike Hemlibra-konsentrasjoner (30 mg/ml og 150 mg/ml) skal ikke kombineres i én enkelt injeksjon for å administrere forskrevet dose.

1 ml sprøyte

Kriterier: Gjennomsiktig polypropylen- eller polykarbonat-sprøyte med luer-lås-tupp, gradering 0,01 ml.

2 til 3 ml sprøyte

Kriterier: Gjennomsiktig polypropylen- eller polykarbonat-sprøyte med luer-lås-tupp, gradering 0,1 ml.

Overføringskanyle med filter

Kriterier for overføringskanyle med filter: Rustfritt stål med luer-lås-tilkobling, gauge 18 G, lengde 35 mm (1½"), som inneholder et 5 mikrometer filter og helst med delvis stump spiss.

Hetteglassadapter med filter

Kriterier for hetteglassadapter med filter: Polypropylen med Luer-lås-tilkobling, med integrert 5 mikrometer filter, som passer til hetteglass med hals på 15 mm i ytre diameter.

Injeksjonskanyle

Kriterier: Rustfritt stål med luer-lås-tilkobling, gauge 26 G (akseptabelt område: 25–27 gauge), lengde helst 9 mm (3/8") eller maksimalt 13 mm (½"), helst inkludert kanylebeskyttelse.

Se pkt. 4.2 og pakningsvedlegg (avsnitt 7 Bruksanvisning) for ytterligere informasjon vedrørende administrering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

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

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2018
Dato for siste fornyelse: 15. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset reseptplikt (se vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Hemlibra i hver medlemsstat skal innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) bli enig med den nasjonale legemiddelmyndigheten om innhold og format på opplæringsprogrammet, inkludert medier for kommunikasjon, distribusjonsmåte og ethvert annet aspekt av programmet.

Opplæringsprogrammet har som formål å øke kommunikasjon og medisinsk opplæring og pasientopplæring rundt de viktige identifiserte risikoene for tromboemboliske hendelser og trombotisk mikroangiopati (TMA) forbundet med samtidig bruk av emicizumab og aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC), og den viktige potensielle risikoen for livstruende blødning forårsaket av feiltolkning av standard koagulasjonstester (upålitelige hos pasienter som behandles med emicizumab) samt gi informasjon om hvordan dette kan håndteres.

MT-innehaver skal sikre at i hver medlemsstat hvor Hemlibra er markedsført skal alt helsepersonell, pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Hemlibra, samt laboratorier, ha tilgang til/få utdelt følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriell for leger
- Opplæringsmateriell for pasient/omsorgsperson
- Opplæringsmateriell for laboratoriepersonell
- Pasientkort

Opplæringsmateriell for leger skal inneholde:

- Preparatomtalen (SPC)
- Veiledning for helsepersonell

- **Veiledningen for helsepersonell** skal inneholde følgende hovedemner:

- Kort introduksjon til emicizumab (kjemisk klassifisering, virkningsmekanisme, farmakodynamikk og indikasjon)
- Relevant informasjon (det som er aktuelt, f.eks. alvorlighetsgrad, frekvens, tid før det oppstår, om det er reversibelt) om følgende sikkerhetsbekymringer forbundet med bruk av Hemlibra:
 - Tromboemboliske hendelser forbundet med samtidig bruk av emicizumab og aPCC
 - TMA forbundet med samtidig bruk av emicizumab og aPCC
 - Livstruende blødning på grunn av feiltolkning av standard koagulasjonstester (upålitelig hos pasienter behandlet med emicizumab)
- Veiledning om bruk av bypass-midler samtidig med emicizumab, inkludert følgende informasjon:
 - Behandling med forebyggende bypass-midler bør seponeres dagen før oppstart med emicizumabbehandling.
 - Leger bør diskutere med alle pasienter og/eller omsorgspersoner nøyaktig dose og doseringsskjema for bruk av bypass-midler, dersom det er nødvendig under forebygging med emicizumab.
 - Emicizumab øker pasientens koagulasjonspotensiale, og det kan være nødvendig å justere dose og varighet av behandling med bypass-midler, avhengig av plassering og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.
 - For alle koagulasjonsmidler (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc.) bør det vurderes å bekrefte blødninger før gjentatt dosering.
 - Bruk av aPCC bør unngås med mindre ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelig, og doseringsanbefalinger for aPCC i tilfelle aPCC er eneste alternativ.
 - Behandlende leger må vurdere nøye risikoen for TMA og tromboembolisme opp mot risikoen for blødning ved vurdering av aPCC-behandling.

- Informasjon om interferens fra emicizumab på enkelte laborietester for koagulasjon, som gjør at påliteligheten av testene er påvirket i forbindelse med emicizumab, og advarsel om at disse testene ikke skal brukes til å monitorere emicizumab-aktivitet, bestemme behov for dosering av faktorerstatning, eller måle FVIII-inhibitorer.
- Informasjon om tester og metoder som ikke påvirkes av emicizumab som kan brukes til å vurdere koagulasjonsparametre under behandling, med spesifikt hensyn til kromogene analyser for FVIII-aktivitet.
- Oppstilling av laborietester som ikke påvirkes av emicizumab.
- Påminnelse om at alle pasienter som får behandling med emicizumab bør gis et pasientkort og påminnes om å alltid ha det med seg og vise det til helsepersonell som behandler dem og til laboratoriepersonell som utfører koagulasjonstester.
- Påminnelse om å melde inn enhver bivirkning i forbindelse med bruk av emicizumab.

Opplæringsmateriellet til pasient/omsorgsperson bør inneholde:

- Pakningsvedlegget
- Veiledning for pasienter/omsorgspersoner
- **Veiledningen for pasienter/omsorgspersoner** skal inneholde følgende hovedbudskap:
 - Hva er emicizumab, hvordan har emicizumab blitt undersøkt, og hvordan bruker man emicizumab.
 - Advarsel om risikoene forbundet med samtidig bruk av bypass-midler og Hemlibra og at man må snakke med legen dersom man får aPCC når man har fått forskrevet eller bruker Hemlibra.
 - Beskrivelse av tegn og symptomer på følgende sikkerhetsbekymringer og påminnelse om viktigheten av å umiddelbart stanse bruken av Hemlibra og aPCC, og kontakte behandlende lege dersom symptomer oppstår:
 - Ødeleggelse av røde blodceller (TMA)
 - Blodpropp (tromboembolisme)
 - Informasjon om at de skal få et pasientkort og påminnelse om å alltid ha det med seg og vise det til helsepersonell som behandler dem.
 - Informasjon om interferens fra emicizumab på enkelte laborietester for koagulasjon, som gjør at påliteligheten av testene er påvirket, og om viktigheten av å vise pasientkortet til helsepersonell som behandler dem og til laboranter som utfører koagulasjonstestene.
 - Påminnelse om å melde enhver bivirkning til behandlende lege.

Opplæringsmateriellet for laboratoriepersonell bør inneholde:

- Preparatomtalen (SPC)
- Veiledning for laboratoriepersonell
- **Veiledningen for laboratoriepersonell** skal inneholde følgende hovedbudskap:
 - Kjemisk klasse, virkningsmekanisme, farmakodynamikk og indikasjon for emicizumab.
 - Informasjon om interferens fra emicizumab på enkelte laborietester for koagulasjon, som gjør at påliteligheten av testene er påvirket og at de ikke presist reflekterer pasientens underliggende hemostatiske status under forebygging med emicizumab. Advarsel om at disse testene ikke bør brukes til å monitorere emicizumab-aktivitet, bestemme behov for dosering av faktorerstatning, eller måle FVIII-inhibitorer.
 - Informasjon om tester og metoder som ikke påvirkes av emicizumab som kan brukes til å vurdere koagulasjonsparametre under behandling, med spesifikt hensyn til kromogene analyser for FVIII-aktivitet.
 - Oppstilling av laborietester som ikke påvirkes av emicizumab.
 - Anbefaling om at laboratorielederen kontakter pasientens behandlende lege for å diskutere eventuelle unormale testresultater.

Pasientkortet skal inneholde følgende hovedbudskap:

- Instruksjoner til pasienter om å alltid ha med seg kortet, inkludert i nødstilfeller, og å fremvise kortet ved besøk hos lege, sykehusklinikker, omsorgspersoner, laboratorier eller apotek, for å informere om emicizumabbehandling og risikoer.
- Informasjon om alvorlige, livstruende tromboemboliske hendelser eller tilfeller av TMA som er sett ved samtidig bruk av emicizumab og aPCC hos pasienter som bruker emicizumab forebyggende.
- Veiledning om bruk av bypass-midler samtidig med emicizumab og om doseanbefalinger hos pasienter som har behov for behandling med bypass-midler i perioperativ setting.
- Advarsel om interferens fra emicizumab på enkelte laboratorietester for koagulasjon, som gjør at påliteligheten av testene er påvirket, informasjon om at enkeltfaktoranalyser som bruker kromogene eller immunbaserte metoder ikke påvirkes av emicizumab og kan brukes til å vurdere koagulasjonsparametre under behandling, med spesifikt hensyn til kromogene analyser for faktor VIII.
- Kontaktinformasjon for den som forskriver emicizumab til pasienten.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med 0,4 ml inneholder 12 mg emicizumab med konsentrasjonen 30 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyre, Poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
12 mg/0,4 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Skal ikke ristes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/18/1271/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

hemlibra 12 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke ristes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

12 mg/0,4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med 1 ml inneholder 30 mg emicizumab med konsentrasjonen 30 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyre, Poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
30 mg/1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Skal ikke ristes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/18/1271/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

hemlibra 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke ristes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 mg/1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med 0,4 ml inneholder 60 mg emicizumab med konsentrasjonen 150 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyre, Poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
60 mg/0,4 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Skal ikke ristes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/18/1271/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

hemlibra 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke ristes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 mg/0,4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med 0,7 ml inneholder 105 mg emicizumab med konsentrasjonen 150 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyre, Poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
105 mg/0,7 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Skal ikke ristes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/18/1271/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

hemlibra 105 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke ristes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

105 mg/0,7 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med 1 ml inneholder 150 mg emicizumab med konsentrasjonen 150 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyre, Poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
150 mg/1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Skal ikke ristes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/18/1271/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

hemlibra 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke ristes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

150 mg/1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med 2 ml inneholder 300 mg emicizumab med konsentrasjonen 150 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyre, Poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
300 mg/2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Skal ikke ristes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/18/1271/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

hemlibra 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
emicizumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke ristes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg/2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Hemlibra 30 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

emicizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen din gi deg et pasientkort og en veiledning (for pasienter og omsorgspersoner), som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være klar over. Ha pasientkortet med deg til enhver tid og vis det til alt helsepersonell, apotek eller laboratoriepersonell du konsulterer.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Hemlibra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Hemlibra
3. Hvordan du bruker Hemlibra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hemlibra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Hemlibra er og hva det brukes mot

Hva Hemlibra er

Hemlibra inneholder virkestoffet emicizumab. Det hører til en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer. Monoklonale antistoffer er en type protein som gjenkjenner og binder seg til et mål i kroppen.

Hva Hemlibra brukes mot

Hemlibra er et legemiddel som brukes til å behandle pasienter i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel):

- som har utviklet faktor VIII-hemmere
- som ikke har utviklet faktor VIII-hemmere med:
 - alvorlig sykdom (faktor VIII-mengden i blodet er lavere enn 1 %)
 - moderat sykdom (faktor VIII-mengden i blodet er fra 1 % til 5 %) med alvorlig blødningsfenotype.

Hemofili A er en arvelig tilstand som forårsakes av mangel på faktor VIII, en viktig substans som er nødvendig for at blodet skal levre seg og stoppe blødninger.

Legemidlet forebygger blødninger eller reduserer blødningsepisoder hos de som har denne tilstanden.

Noen pasienter med hemofili A kan utvikle faktor VIII-hemmere (antistoffer mot faktor VIII), som hindrer faktor VIII-erstatningen i å virke.

Hvordan Hemlibra virker

Hemlibra gjenoppretter funksjonen til manglende aktivert faktor VIII, som er nødvendig for at blodet skal levre seg effektivt. Hemlibra påvirkes ikke av faktor VIII-hemmere, ettersom strukturen er forskjellig fra faktor VIII.

2. Hva du må vite før du bruker Hemlibra

Bruk ikke Hemlibra

- dersom du er allergisk overfor emicizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Hemlibra hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du begynner å bruke Hemlibra er det veldig viktig å snakke med lege angående bruk av «bypass-midler» (legemidler som hjelper blodet med å levre seg, men som virker på en annen måte enn faktor VIII). **Dette er fordi det kan være nødvendig å endre behandlingen med bypass-midler under behandling med Hemlibra.** Eksempler på bypass-midler er aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC) og rekombinant FVIIa (rFVIIa). Alvorlige og potensielt livstruende bivirkninger kan oppstå når aPCC blir brukt hos pasienter som også får Hemlibra:

Potensielt alvorlige bivirkninger ved bruk av aPCC mens du bruker Hemlibra

- **Ødeleggelse av røde blodceller (trombotisk mikroangiopati)**
 - Dette er en alvorlig og potensielt livstruende tilstand.
 - Hos de som har denne tilstanden kan veggene i blodårene skades og det kan dannes blodpropper i små blodårer. I noen tilfeller kan dette forårsake nyreskade og skade på andre organer.
 - Vær forsiktig dersom du har høy risiko for denne tilstanden (har hatt denne tilstanden tidligere eller et familiemedlem har hatt det), eller dersom du bruker legemidler som kan øke risikoen for å utvikle denne tilstanden, slik som ciklosporin, kinin eller takrolimus.
 - Det er viktig å kjenne til symptomene på trombotisk mikroangiopati, i tilfelle du utvikler denne tilstanden (se liste over symptomer under avsnitt 4, «Mulige bivirkninger»).

Avslutt bruken av Hemlibra og aPCC og kontakt lege umiddelbart dersom du eller en omsorgsperson oppdager symptomer på trombotisk mikroangiopati.

- **Blodpropper (tromboembolisme)**
 - I sjeldne tilfeller kan en blodpropp dannes inne i blodårer og blokkere dem, noe som kan være livstruende.
 - Det er viktig å kjenne til symptomene på slike innvendige blodpropper, i tilfelle de utvikler seg (se liste over symptomer under avsnitt 4, «Mulige bivirkninger»).

Avslutt bruken av Hemlibra og aPCC og kontakt lege umiddelbart dersom du eller en omsorgsperson oppdager symptomer på blodpropp i blodårer.

Annen viktig informasjon om Hemlibra

- **Antistoffdannelse (immunogenisitet)**

- Du kan merke at blødning ikke kontrolleres med den forskrevne dosen av dette legemidlet. Det kan være på grunn av utvikling av antistoffer mot dette legemidlet.

Snakk med lege umiddelbart dersom du eller din omsorgsperson merker en økning i blødninger. Legen kan vurdere å endre behandlingen din hvis legemidlet slutter å fungere for deg.

Barn under 1 år

Hos barn som er under ett år gamle er blodsystemet fortsatt under utvikling. Dersom barnet er under ett år kan legen forskrive Hemlibra bare etter en grundig vurdering av de forventede fordelene og risikoen ved å bruke produktet.

Andre legemidler og Hemlibra

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Bruk av bypass-middel under behandling med Hemlibra
 - **Før du begynner å bruke Hemlibra må du snakke med lege og nøye følge instruksjonene du får om når du skal bruke et bypass-middel og dosen du skal bruke.** Hemlibra øker blodets evne til å levre seg. Derfor kan den nødvendige dosen med bypass-middel være lavere enn dosen du brukte før oppstart med Hemlibra.
 - Bruk aPCC **kun dersom** ingen annen behandling kan brukes. Dersom bruk av aPCC likevel er nødvendig, snakk med lege dersom du føler at du totalt trenger mer enn 50 enheter/kg av aPCC. For mer informasjon om bruk av aPCC under behandling med Hemlibra, se avsnitt 2: «Potensielt alvorlige bivirkninger ved bruk av aPCC mens du bruker Hemlibra».
 - Tross begrenset erfaring med samtidig bruk av antifibrinolytika og aPCC eller rFVIIa hos pasienter som behandles med Hemlibra, bør du vite at det kan være en mulighet for trombotiske hendelser ved bruk av antifibrinolytika gitt intravenøst (i en blodåre) i kombinasjon med aPCC eller rFVIIa.

Laboratorieprøver

Snakk med lege dersom du bruker Hemlibra før du skal ta laboratorieprøver for å måle hvor godt blodet lever seg. Dette er fordi Hemlibra i blodet kan påvirke noen laboratorieprøver og gi unøyaktige prøvesvar.

Graviditet og amming

- Du må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling med Hemlibra og i 6 måneder etter din siste injeksjon med Hemlibra.
- Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil vurdere fordelene av at du bruker Hemlibra opp mot risikoen for babyen.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet påvirker sannsynligvis ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Hemlibra

Hetteglassene med Hemlibra er til engangsbruk. Oppløsningen er klar til bruk uten fortynning. En lege som er kvalifisert til å behandle pasienter med hemofili vil starte opp behandlingen din med Hemlibra. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Lag en oversikt

Noter navn og batchnummer til legemidlet hver gang du bruker Hemlibra.

Hvor mye Hemlibra du skal bruke

Dosen med Hemlibra avhenger av hvor mye du veier. Legen beregner mengden (i mg) og tilsvarende mengde av Hemlibra oppløsning (i ml) som skal injiseres:

- Dosering ved oppstart: Uke 1 til 4: Dosen er 3 milligram for hvert 1 kilogram du veier, injisert én gang per uke.
- Vedlikeholdsdose: Uke 5 og fremover: Dosen er enten 1,5 milligram for hvert 1 kilogram du veier, injisert én gang per uke, eller 3 milligram for hvert 1 kilogram du veier, injisert annenhver uke, eller 6 milligram for hvert 1 kilogram du veier, injisert hver fjerde uke.

Avgjørelsen om å bruke enten 1,5 mg/kg én gang ukentlig, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke som vedlikeholdsdose tas i samråd med legen din og, dersom det er aktuelt, med din omsorgsperson.

Forskjellige konsentrasjoner av Hemlibra (30 mg/ml og 150 mg/ml) **skal ikke** kombineres i én enkelt injeksjon til totalt volum som skal injiseres.

Mengden Hemlibra oppløsning som gis i hver injeksjon skal ikke være mer enn 2 ml.

Hvordan Hemlibra gis

Dersom du injiserer Hemlibra selv eller dersom din omsorgsperson injiserer det, må du eller omsorgspersonen din lese nøye og følge anvisningen under avsnitt 7, «Bruksanvisning».

- Hemlibra gis som en injeksjon under huden (subkutan)
- Lege eller sykepleier vil vise deg hvordan Hemlibra injiseres.
- Når du har fått opplæring, bør du være i stand til å injisere dette legemidlet hjemme selv eller med hjelp fra omsorgspersonen din.
- For å sette inn kanylen riktig under huden, bruk den ledige hånden til å klype en hudfold på det rene injeksjonsstedet. Det er viktig å klype huden for å sikre at du injiserer under huden (inn i fettvev), men ikke dypere (inn i muskel). Å injisere inn i en muskel kan forårsake ubehag.
- Forbered og gi injeksjonen i rene og bakteriefrie omgivelser ved å bruke aseptisk teknikk. Lege eller sykepleier vil gi deg mer informasjon om dette.

Hvor Hemlibra injiseres

- Legen vil vise deg hvilke områder av kroppen som er egnet til injeksjon med Hemlibra.
- De anbefalte områdene å injisere er: foran på midjen (nedre del av magen), overarmenes utside eller foran på lårene. Bruk kun de anbefalte stedene for injeksjon.
- For hver injeksjon skal området for injeksjon være forskjellig fra forrige gang.
- Ikke injiser i områder hvor huden er rød, øm eller hard, eller områder med blåmerker, føflekker eller arr.
- Ved bruk av Hemlibra skal eventuelle andre legemidler som injiseres under huden gis i et annet område.

Bruk av sprøyter og kanyler

- For å trekke opp Hemlibra oppløsning fra hetteglasset inn i sprøyten og for å injisere det under huden trenger man en sprøyte, en overføringskanyle med 5 mikrometer filter eller en hetteglassadapter med 5 mikrometer filter, og en injeksjonskanyle.
- Det følger ikke med sprøyter, overføringskanyler med filter eller hetteglassadaptere med filter og injeksjonskanyler i denne pakningen. Se avsnitt 6 «Hva som er nødvendig til administrering av Hemlibra og som ikke finnes i denne pakningen» for mer informasjon.
- Pass på at du bruker en ny injeksjonskanyle for hver injeksjon og kast den etter at du har brukt den én gang.
- En 1 ml sprøyte bør brukes til injeksjoner med opptil 1 ml Hemlibra oppløsning.
- En 2 til 3 ml sprøyte bør brukes til injeksjoner med mer enn 1 ml og opptil 2 ml Hemlibra oppløsning.

Bruk hos barn og ungdom

Hemlibra kan brukes hos ungdom og barn i alle aldre.

- Et barn kan injisere legemidlet selv, dersom helsepersonell og forelder eller omsorgsperson er enige. Det er ikke anbefalt at barn under 7 år injiserer selv.

Dersom du tar for mye av Hemlibra

Dersom du bruker mer Hemlibra enn det som er ment, fortell det til legen umiddelbart. Dette er fordi du kan ha risiko for å utvikle bivirkninger slik som blodpropper. Du må alltid bruke Hemlibra nøyaktig som legen har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dersom du har glemt å ta Hemlibra

- Dersom du glemmer din planlagte injeksjon, injiser den glemte dosen så snart som mulig før dagen for den neste planlagte dosen. Fortsett deretter å injisere legemidlet som planlagt. Du må ikke injisere to doser på samme dag som erstatning for en glemt dose.
- Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dersom du avbryter behandling med Hemlibra

Ikke avbryt behandling med Hemlibra uten å snakke med legen om det. Dersom du slutter å bruke Hemlibra, kan du miste beskyttelsen mot blødning.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger ved bruk av aPCC sammen med Hemlibra

Avslutt bruken av Hemlibra og aPCC og kontakt lege umiddelbart dersom du eller din omsorgsperson oppdager noen av følgende bivirkninger:

- **Ødeleggelse av røde blodceller (trombotisk mikroangiopati):**
 - forvirring, svakhet, hovne armer og ben, gulaktig hud og øyne, vage smerter i mage eller rygg, kvalme, oppkast eller urinere mindre – disse symptomene kan være tegn på trombotisk mikroangiopati.

- **Blodpropper (tromboembolisme):**

- hovenhet, varme, smerter eller rødhet – disse symptomene kan være tegn på en blodpropp i en blodåre nær hudoverflaten.
- hodepine, nummenhet i ansiktet, smerter eller hovenhet i øyet eller problemer med synet – disse symptomene kan være tegn på en blodpropp i en blodåre bak øyet.
- mørkfarget hud – dette symptomet kan være tegn på alvorlig skadet hudvev.

Andre bivirkninger ved bruk av Hemlibra

Svært vanlige: Kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- en reaksjon i området der injeksjonen er gitt (rødhet, kløe, smerter)
- hodepine
- leddsmerter

Vanlige: Kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- feber
- muskelsmerter
- diaré
- kløende utslett eller elveblest (urtikaria)
- hudutslett

Mindre vanlige: Kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- ødeleggelse av røde blodceller (trombotisk mikroangiopati)
- blodpropp i en blodåre bak øyet (kavernøs sinustrombose)
- alvorlig skade i hudvevet (hudnekrose)
- blodpropp i en blodåre nær hudoverflaten (overflatisk tromboflebitt)
- opphovnet ansikt, tunge og/eller hals og/eller problemer med å svelge, eller elveblest, sammen med pustevansker som tyder på angioødem
- mangel på effekt eller redusert respons på behandling
- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hemlibra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Når uåpnede hetteglass er tatt ut av kjøleskapet, kan de oppbevares i romtemperatur (under 30 °C) i opptil 7 dager. Etter oppbevaring i romtemperatur, kan uåpnede hetteglass settes tilbake i kjøleskapet. Total tid for oppbevaring av legemidlet i romtemperatur skal ikke være mer enn 7 dager.

Hetteglass som er oppbevart ved romtemperatur i mer enn 7 dager eller som har vært utsatt for temperaturer over 30 °C skal kastes.

Bruk Hemlibra umiddelbart etter overføring fra hetteglasset til sprøyten. Ikke legg sprøyten med oppløsning i kjøleskapet.

Sjekk at oppløsningen er uten partikler og at den ikke er misfarget, før du bruker legemidlet. Oppløsningen skal være fargeløs til gulaktig. Bruk ikke dette legemidlet hvis det er uklart, misfarget eller inneholder synlige partikler.

Kast ubrukt oppløsning på en egnet måte. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hemlibra

- Virkestoffet er emicizumab. Hvert hetteglass med Hemlibra inneholder 12 mg (0,4 ml med konsentrasjonen 30 mg/ml) eller 30 mg (1 ml med konsentrasjonen 30 mg/ml) emicizumab.
- Andre innholdsstoffer er L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyre, Poloksamer 188 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Hemlibra ser ut og innholdet i pakningen

Hemlibra er en oppløsning til injeksjon. Det er en fargeløs til lett gulaktig væske.

Hver pakning med Hemlibra inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hva som er nødvendig til administrering av Hemlibra og som ikke finnes i denne pakningen

For å trekke opp Hemlibra oppløsning fra hetteglasset til en sprøyte og injisere det under huden, trenger man en sprøyte, en overføringskanyle med filter eller en hetteglassadapter med filter og en injeksjonskanyle (se avsnitt 7, "Bruksanvisning").

Sprøyter

- **1 ml sprøyte:** Gjennomsiktig polypropylen eller polykarbonat sprøyte med luer-lås-tupp, gradering 0,01 ml **eller**
- **2 til 3 ml sprøyte:** Gjennomsiktig polypropylen eller polykarbonat sprøyte med luer-lås-tupp, gradering 0,1 ml.

Merk: Når du bruker hetteglassadapter med filter, skal det brukes sprøyter med stempel med lavt dødvolum.

Overføringsenheter og kanyler

- **Overføringskanyle med filter:** Rustfritt stål med luer-lås-tilkobling, gauge 18 G, lengde 35 mm (1½"), som inneholder et 5 mikrometer filter og helst med delvis stump spiss, **eller**
- **Hetteglassadapter med filter:** Polypropylen med Luer-lås-tilkobling, med et integrert 5 mikrometer filter, som passer til hetteglass med hals på 15 mm i ytre diameter, **og**
- **Injeksjonskanyle:** Rustfritt stål med luer-lås-tilkobling, gauge 26 G (akseptabelt område: 25–27 gauge), lengde helst 9 mm (3/8") eller maksimalt 13 mm (½"), helst inkludert en kanylebeskyttelse.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Overføringskanyle med filter Alternativ (for overføring av legemiddel fra hetteglass til sprøyte)



Bruksanvisning
Hemlibra
Injeksjon
Endose hetteglass

Du må lese, forstå og følge bruksanvisningen før du injiserer Hemlibra. Helsepersonell skal vise deg hvordan du klargjør, måler opp og injiserer Hemlibra før du bruker det første gang. Spør helsepersonell hvis du har noen spørsmål.

Viktig informasjon:

Ikke bruk disse instruksjonene når du bruker en hetteglassadapter for å trekke Hemlibra ut av hetteglasset. Disse instruksjonene er kun for bruk med overføringskanylen.

- **Ikke** injiser deg selv eller noen andre med mindre du har blitt vist hvordan du skal gjøre det av helsepersonell.
- Pass på at det står Hemlibra på esken og etiketten på hetteglasset.
- Les etiketten før du åpner hetteglasset, for å være sikker på at du har riktig(e) styrke(r) for å gi dosen som er forskrevet til deg. Det kan hende du må bruke mer enn 1 hetteglass for å gi deg selv den riktige dosen.
- Sjekk utløpsdatoen på esken og etiketten på hetteglasset. **Ikke** bruk det hvis utløpsdatoen er passert.
- **Bruk hetteglasset kun én gang.** Etter at du har injisert dosen, kast eventuelt ubrukt Hemlibra som er igjen i hetteglasset. Ikke ta vare på ubrukt legemiddel i hetteglasset til senere bruk.
- **Bruk kun sprøyter, overføringskanyler og injeksjonskanyler som er forskrevet av helsepersonell.**
- **Bruk sprøytene, overføringskanylene og injeksjonskanylene kun én gang. Kast brukte kanylehetter, hetteglass, sprøyter og kanyler.**
- Hvis din forskrevne dose er større enn 2 ml, må du ha mer enn én subkutan injeksjon med Hemlibra. Kontakt helsepersonell for injeksjonsinstruksjoner.
- Du må bare injisere Hemlibra under huden.

Oppbevaring av Hemlibra hetteglass:

- Oppbevar hetteglasset i kjøleskap (2 °C til 8 °C). **Skal ikke** fryses.

- Oppbevar hetteglasset i originalesken for å beskytte legemidlet mot lys.
- Når det er tatt ut av kjøleskapet, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i romtemperatur (lavere enn 30 °C) i inntil 7 dager. Etter oppbevaring ved romtemperatur kan uåpnede hetteglass settes tilbake i kjøleskapet. Den totale tiden utenfor kjølig oppbevaring og ved romtemperatur bør ikke overstige 7 dager.
- Kast hetteglass som har vært oppbevart i romtemperatur i mer enn 7 dager eller har vært i temperaturer over 30 °C.
- Oppbevar hetteglass utilgjengelig for barn.
- Ta hetteglasset ut av kjøleskapet 15 minutter før bruk og la det nå romtemperatur (under 30 °C) før du forbereder en injeksjon.
- **Ikke** rist hetteglasset.

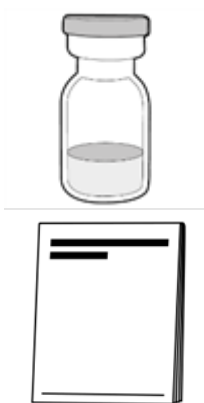
Oppbevaring av kanyler og sprøyter:

- Hold overføringskanylen, injeksjonskanylen og sprøyten tørre.
- Oppbevar overføringskanylen, injeksjonskanylen og sprøyten utilgjengelig for barn.

Kontroll av legemidlet og utstyret:

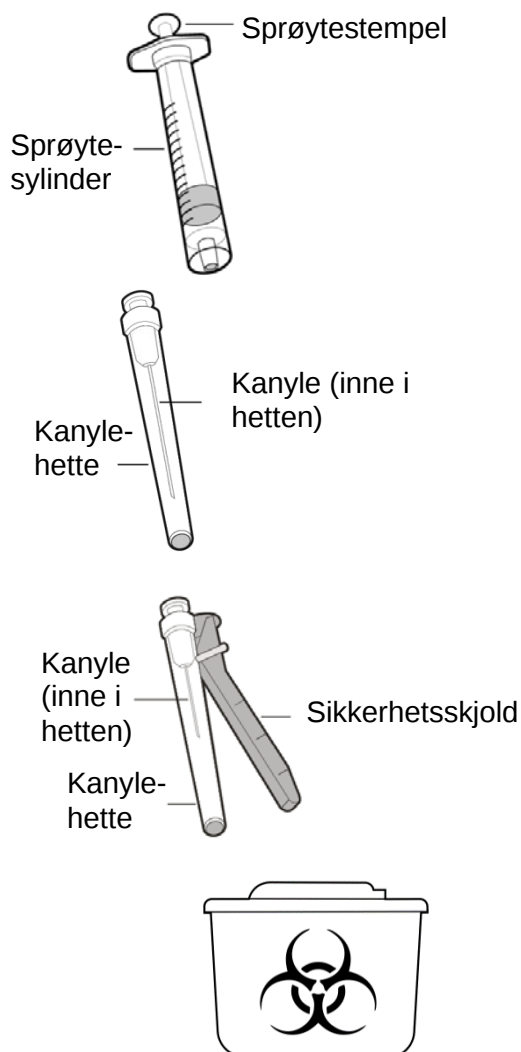
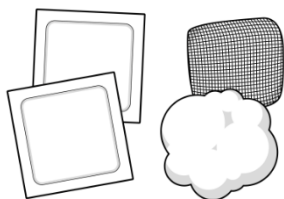
- Samle alt utstyret listet nedenfor for å forberede og sette injeksjonen.
- **Sjekk** utløpsdatoen på esken, etiketten på hetteglasset og utstyret listet opp nedenfor. **Ikke bruk** hvis utløpsdatoen er passert.
- **Ikke bruk** hetteglasset hvis:
 - legemidlet er uklart, tåkete eller farget.
 - legemidlet inneholder partikler.
 - hetten som dekker gummiproppen mangler.
- Undersøk utstyret for skade. **Ikke bruk** hvis det ser skadet ut eller hvis det har blitt mistet i bakken.
- Sett utstyret på en ren, godt opplyst arbeidsflate.

Inkludert i esken:



- **Hetteglass med legemidlet**
- **Hemlibra bruksanvisning**

Ikke inkludert i esken:



- **Spritserviett**

Merk: Hvis du må bruke mer enn 1 hetteglass for å injisere din forskrevne dose må du bruke en ny spritserviett for hvert hetteglass

- **Gasbind**
- **Bomullsdott**

- **Sprøyte**

- For injeksjonsvolum opptil 1 ml, bruk en **sprøyte på 1 ml**.

- For injeksjonsvolum mellom 1 ml og 2 ml, bruk en **sprøyte på 2 ml eller 3 ml**.

- **Merk: Ikke bruk 2 eller 3 ml sprøyter for doser opptil 1 ml.**

- **18 G overføringskanyle med 5 mikrometer filter**

Merk: Hvis du må bruke mer enn 1 hetteglass for å injisere din forskrevne dose, må du bruke en ny overføringskanyle for hvert hetteglass.

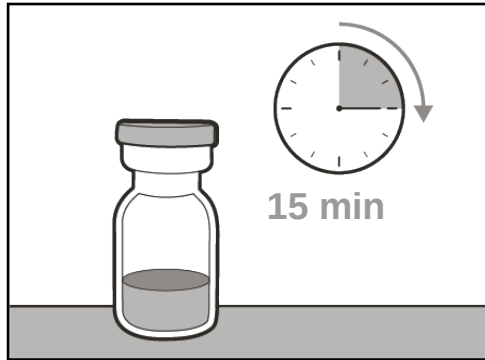
Ikke bruk overføringskanylen for å injisere legemidlet.

- Injeksjonskanyle med sikkerhetsskjold (brukes til å injisere legemidlet)

- **Ikke** bruk injeksjonskanylen for å trekke opp legemiddel fra hetteglass.

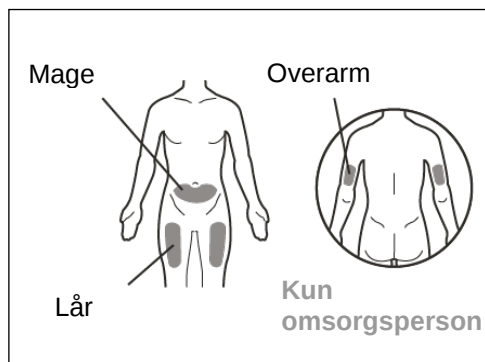
- **Kanylebøtte**

Klargjøring:



- Før bruk, la hetteglasset/hetteglassene nå romtemperatur i omtrent 15 minutter på en ren, flat overflate som er skjermet fra direkte sollys.
- **Ikke** prøv å varme opp hetteglasset på noen annen måte.
- **Vask hendene** godt med såpe og vann.

Valg og forberedelse av injeksjonssted:



- Rengjør det valgte injeksjonsstedet med en spritserviett.
- La huden tørke i omtrent 10 sekunder.
- **Ikke** ta på, vift eller blås på det rengjorte området før injeksjonen.

Til injeksjon kan du bruke:

- Låret (fremside og midten).
- Mageområdet, unntatt 5 cm rundt navlen.
- Yttersiden av overarmen (kun dersom en omsorgsperson gir injeksjonen).
- Du bør bruke et forskjellig injeksjonssted for hver injeksjon, som er minst 2,5 cm unna området du har brukt ved tidligere injeksjon.
- **Ikke** injiser i områder som kan bli irritert av et belte eller bukselinningen.
- **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller skadet.

Klargjøring av sprøyten for injeksjon:

- Når sprøyten er fylt med legemidlet, må injeksjonen gis umiddelbart.
- Når kanylehetten på injeksjonskanylen er fjernet, må legemidlet i sprøyten injiseres under huden innen 5 minutter.
- **Ikke** berør eller plasser eksponerte kanyler på en overflate når kanylehetten er fjernet.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis kanylen kommer i kontakt med noen overflate.

Viktig informasjon etter injeksjonen:

- Hvis du ser bløddråper på injeksjonsstedet, kan du legge press med en steril bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet i minst 10 sekunder til blødningen stopper.
- Hvis du får et blåmerke (et lite område med blødning under huden), kan du trykke en ispose lett på stedet. Hvis blødningen ikke stopper, ta kontakt med helsepersonell.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet etter injeksjon.

Kassering av legemiddel og utstyr:

Viktig: Oppbevar alltid kanylebøtten utilgjengelig for barn.

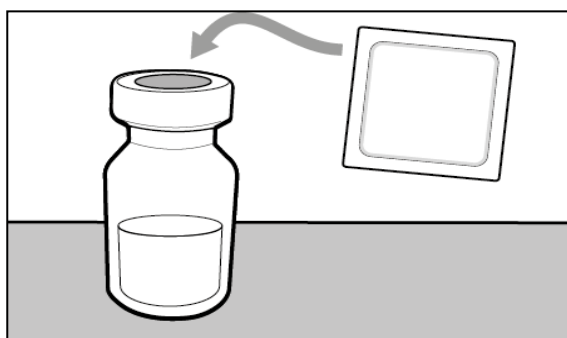
- **Kast brukte kanylehetter, hetteglass, kanyler og sprøyter i en kanylebøtte.**
- Legg brukte kanyler og sprøyter i en kanylebøtte umiddelbart etter bruk. **Ikke** kast løse kanylehetter, hetteglass, kanyler og sprøyter i husholdningsavfallet.
- Hvis du ikke har en kanylebøtte, kan du bruke en beholder som:
 - er laget av tykk plast.
 - kan lukkes med et tett, punkteringssikkert lokk som forhindrer at skarpe gjenstander faller ut.
 - står oppreist og stabilt under bruk.
 - er lekkasjesikker.
 - er passende merket for å varsle om farlig avfall inne i beholderen.
- Når kanylebøtten er nesten full, må du følge de lokale retningslinjene for riktig måte å kaste kanylebøtten.
- **Ikke** kast kanylebøtten i husholdningsavfallet med mindre de lokale retningslinjene tillater dette. Ikke resirkuler kanylebøtten.

1. TILBEREDNING

Steg 1. Fjern hetten og rengjør gummiproppen

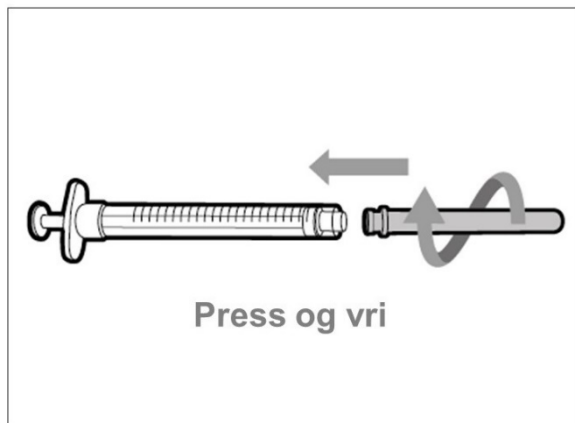


- Ta av hetten fra hetteglasset.
- Kast hetten(e) i kanylebøtten.

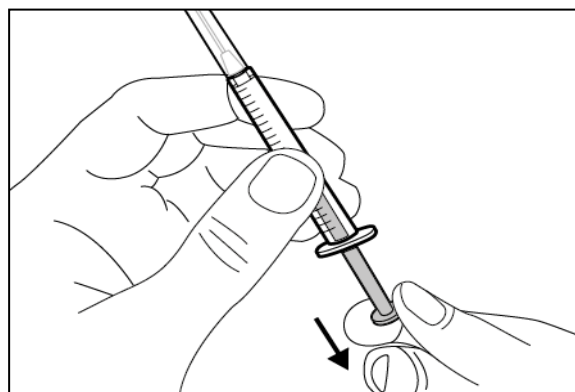


- Rengjør gummiproppen på hetteglasset med en spritserviett.

Steg 2. Fest overføringskanylen med filter til sprøyten

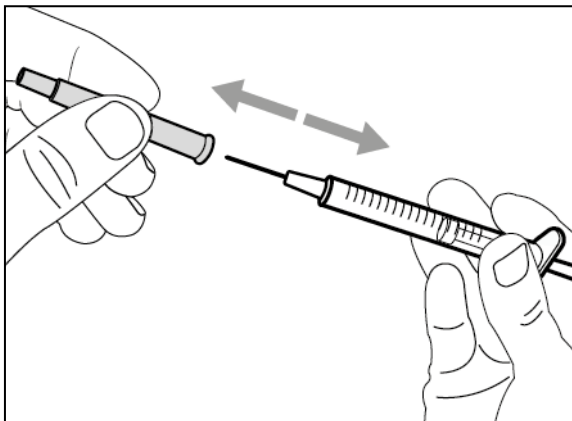


- **Press og vri overføringskanylen med filter med klokken** inntil den er godt festet til sprøyten.



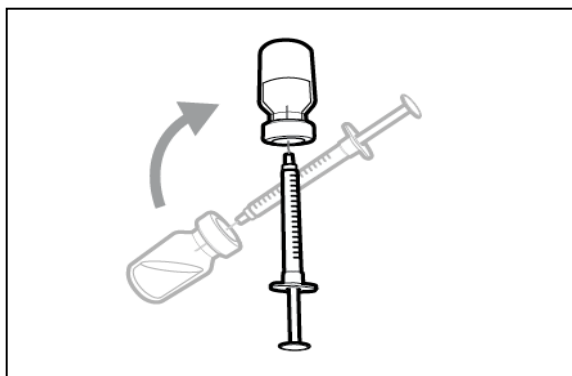
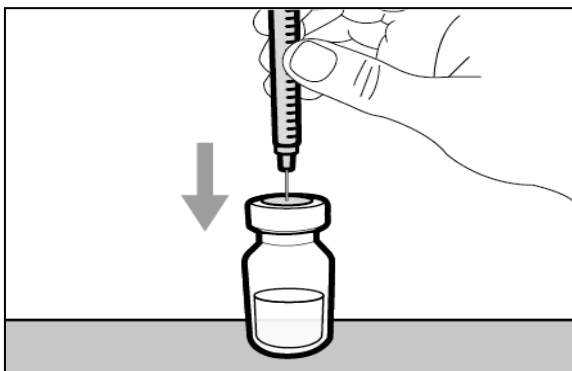
- Dra sprøytestempelet langsomt tilbake og fyll sprøyten med det volumet luft som tilsvarer din forskrevne dose.

Steg 3. Fjern kanylehetten fra overføringskanylen

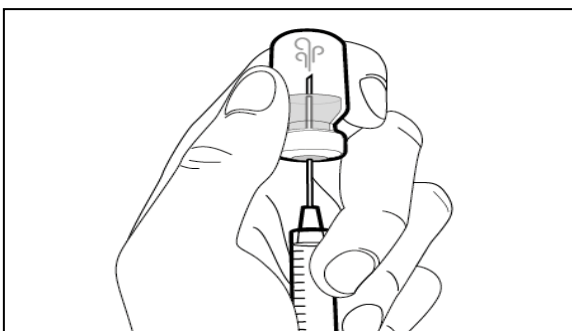


- Hold på sprøytesylinderen med overføringskanylen vendt opp.
- Dra forsiktig kanylehetten rett av overføringskanylen i retning vekk fra kroppen din. **Ikke kast kanylehetten. Legg kanylehetten ned på en ren og flat overflate.** Kanylehetten skal festes tilbake på overføringskanylen etter at legemidlet er trukket opp.
- **Ikke ta på** kanylespissen eller plasser den på en overflate etter at kanylehetten har blitt fjernet.

Steg 4. Injiser luft inn i hetteglasset

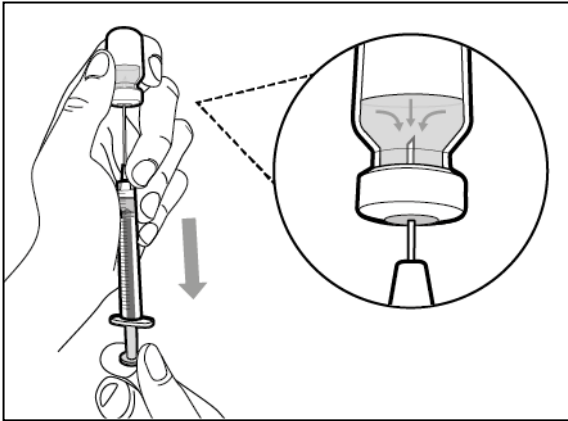


- Plasser hetteglasset på en flat overflate. Sett inn overføringskanylen og sprøyten loddrett i **midten** av hetteglassets gummipropp.
- Behold kanylen i hetteglasset og vend hetteglasset opp ned.



- Med kanylen pekende oppover, press inn sprøytestempelet for å sprøyte inn luften fra sprøyten **over legemidlet.**
- Hold fingeren din presset ned på sprøytestempelet.
- **Ikke** sprøyt inn luft i legemidlet, da dette kan skape luftbobler eller skum i legemidlet.

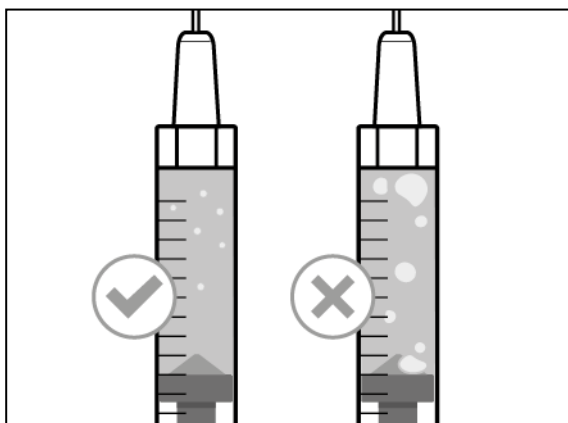
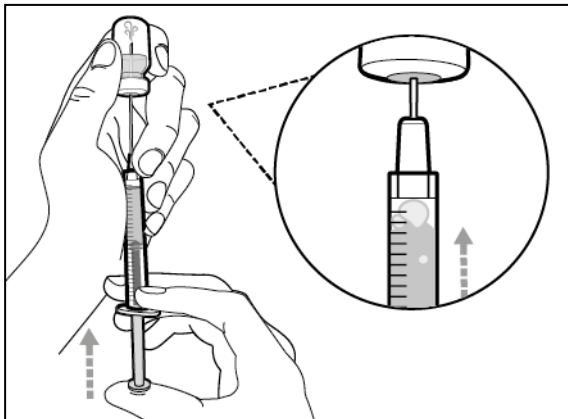
Steg 5. Overfør legemidlet til sprøyten



- Dra kanylespissen nedover slik at den er **innenfor legemidlet**.
- Med sprøyten pekende oppover, trekk stampelet langsomt tilbake for å **fylle sprøyten** med mer enn mengden **legemiddel** som trengs for din forskrevne dose.
- **Hold stampelet godt** for å sikre at det ikke trekker inn igjen.
- Pass på at du ikke trekker sprøytstampelet ut av sprøyten.

Viktig: Dersom din forskrevne dose er på større mengde Hemlibra enn det er i hetteglasset, **trekk opp alt legemidlet** og les nå videre på avsnittet «**Kombinere hetteglass**».

Steg 6. Fjern luftbobler



- Behold kanylen i hetteglasset og sjekk sprøyten for større luftbobler. Store luftbobler kan lede til at dosen din blir mindre.
- **Fjern større luftbobler** ved å dunke forsiktig på sprøytesylindren med fingrene dine inntil luftboblene stiger mot toppen av sprøyten. Før kanylespissen lengre inn i hetteglasset til den er **over legemidlet** og press forsiktig luftboblene ut av sprøyten med sprøytstampelet.
- Hvis legemiddelmengden inni sprøyten nå er på eller under din forskrevne dose, flytt kanyletuppen tilbake slik at den er **innenfor legemidlet** og **dra** sprøytstampelet langsomt tilbake inntil du har **mer legemiddel** enn din **forskrevne dose**.
- Pass på at du ikke trekker sprøytstampelet ut av sprøyten.
- Gjenta stegene over inntil du har fjernet alle større luftbobler.

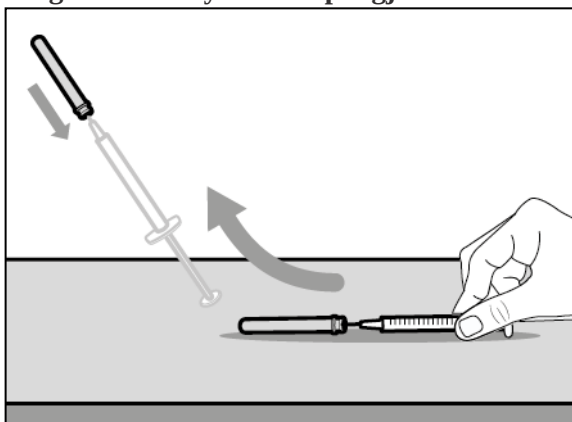
Merk: Sørg for at du har nok legemiddel i sprøyten for å nå dosen din før du går videre til neste steg. Hvis du ikke klarer å nå alt innholdet i hetteglasset, vend hetteglasset riktig vei slik at du kan trekke opp resterende mengde legemiddel.



Ikke bruk overføringskanylen til injisering av legemidlet, da dette kan lede til smerte og blødning.

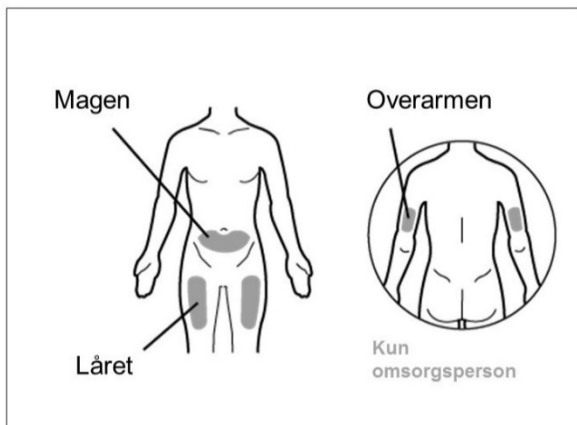
2. INJEKSJON

Steg 7. Sett kanylehetten på igjen



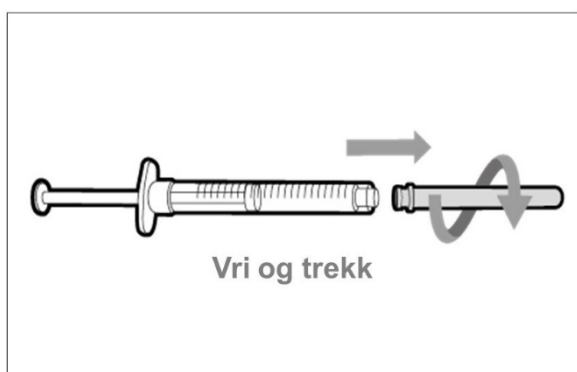
- Trekk ut overføringskanylen og sprøyten fra hetteglasset.
- **Ved bruk av én hånd, sett** overføringskanylen inn i kanylehetten og **skyv oppover** for å dekke til kanylen.
- Straks kanylen er dekket, press kanylehetten mot sprøyten inntil den er festet. Bruk **én hånd** for å forhindre at du skader deg selv på kanylen.

Steg 8. Rengjør injeksjonsstedet



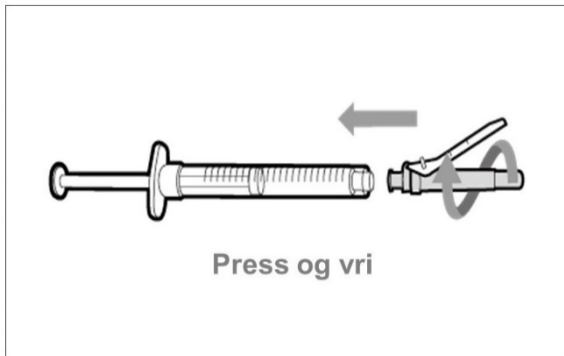
- Velg injeksjonssted og **rengjør** det med en spritserviett.

Steg 9. Fjern den brukte overføringskanylen fra sprøyten



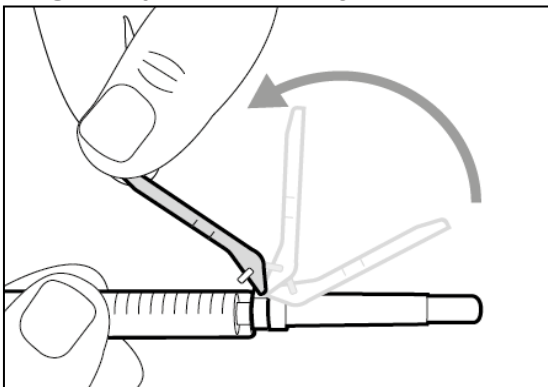
- Fjern den brukte overføringskanylen fra sprøyten ved å vri den mot klokken og trekke forsiktig.
- Kast den brukte overføringskanylen i kanylebøtten.

Steg 10. Fest injeksjonskanylen til sprøyten



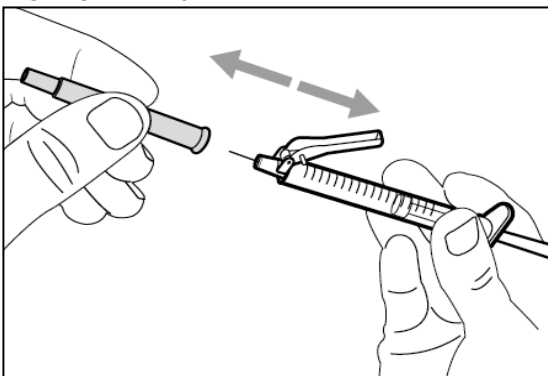
- Press og vri injeksjonskanylen med klokken på sprøyten inntil den er godt festet.

Steg 11. Flytt sikkerhetsskjoldet



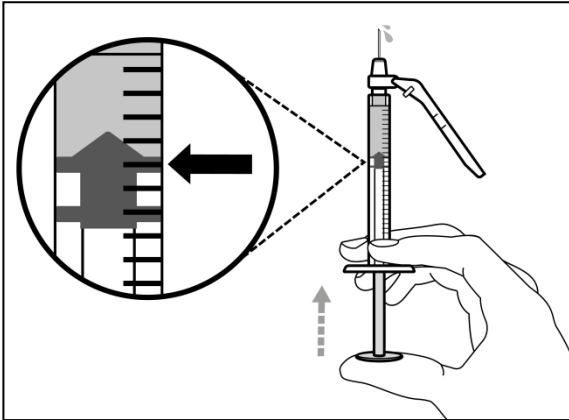
- Flytt sikkerhetsskjoldet vekk fra kanylen og **mot** sprøytesylinderen.

Steg 12. Fjern kanylehetten fra injeksjonskanylen



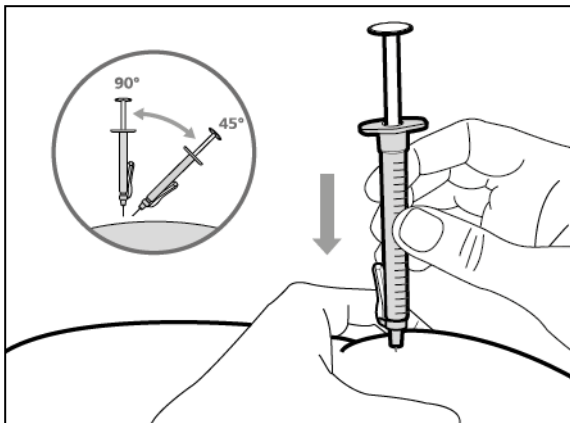
- Dra kanylehetten **forsiktig rett av** sprøyten.
- Kast kanylehetten i kanylebøtten.
- Ikke berør kanylespissen eller la den berøre noen overflater.
- Etter at kanylehetten er blitt fjernet fra injeksjonskanylen, må legemidlet i sprøyten injiseres innen 5 minutter.

Steg 13. Juster sprøytetempelet til forskrevet dose



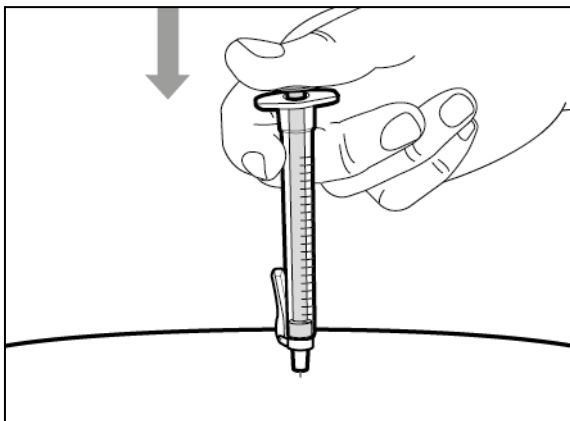
- Hold sprøyten med kanylen pekende oppover og press forsiktig sprøytetempelet til din forskrevne dose.
- **Kontroller dosen** og sørg for at den øverste kanten av sprøytetempelet er på linje med merket på sprøyten for din forskrevne dose.

Steg 14. Subkutan (under huden) injeksjon



- Klyp det valgte injeksjonsstedet og sett kanylen helt inn i en **vinkel på 45° til 90°** med en rask og bestemt bevegelse. **Ikke** hold eller press sprøytetempelet mens du setter inn kanylen.
- Hold sprøytens stilling og slipp det sammenklemte injeksjonsstedet.

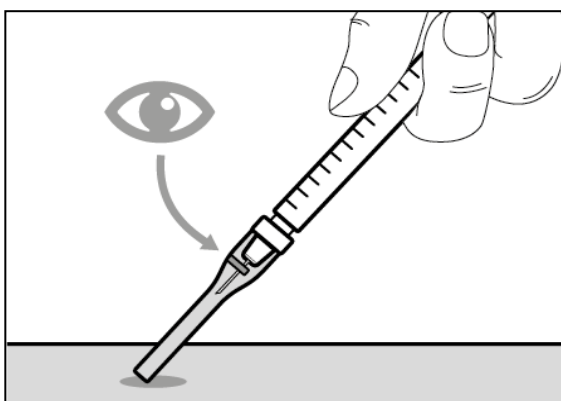
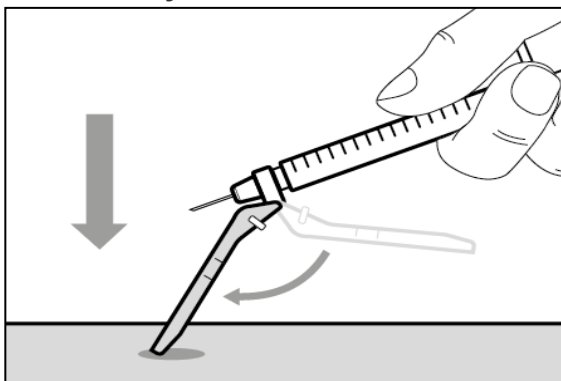
Steg 15. Injiser legemidlet



- Injiser langsomt alt legemidlet ved å forsiktig dytte sprøytetempelet helt ned.
- Fjern kanylen og sprøyten fra injeksjonsstedet i samme vinkel som de ble satt inn.

3. KASSERING

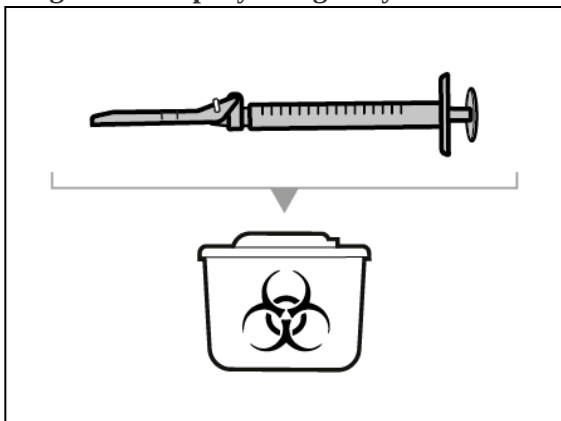
Steg 16. Dekk til kanylen med sikkerhetsskjoldet



- Flytt sikkerhetsskjoldet 90° fremover, vekk fra sprøytesylinderen.
- **Med sprøyten holdt i én hånd, press sikkerhetsskjoldet ned** mot en flat overflate i en bestemt og rask bevegelse inntil du hører et «klikk».

- Hvis du ikke hører et klikk, sjekk om kanylen er fullstendig dekket av sikkerhetsskjoldet.
- Hold til enhver tid fingrene dine bak sikkerhetsskjoldet og vekk fra kanylen.
- Koble **ikke** fra injeksjonskanylen.

Steg 17. Kast sprøyten og kanylen

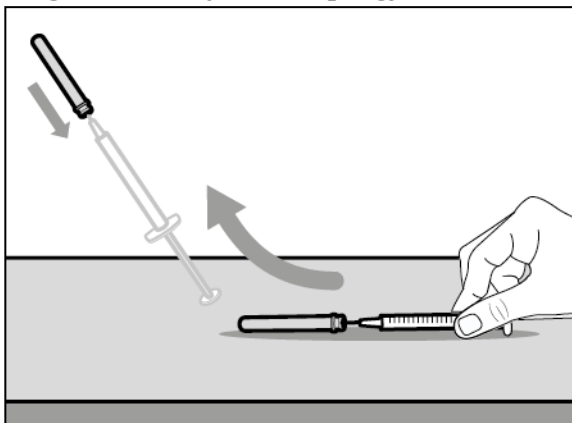


- Legg dine brukte kanyler og sprøyter i kanylebøtten straks etter bruk. For ytterligere informasjon, se avsnittet «Kassering av legemidler og utstyr».
- **Ikke** prøv å fjerne brukte injeksjonskanyler fra brukte sprøyter.
- **Ikke sett tilbake** kanyleheten på injeksjonskanylen.
- **Viktig:** Hold alltid kanylebøtten utilgjengelig for barn.
- Kast alle brukte kanylehetter, hetteglass, kanyler og sprøyter i kanylebøtten.

Kombinere hetteglass

Hvis du trenger å bruke mer enn 1 hetteglass for å komme til den forskrevne dosen, følg disse stegene etter at du har trukket opp legemidlet fra det første hetteglasset som beskrevet i steg 5. Du må bruke en ny overføringskanylen for hvert hetteglass.

Steg A. Sett kanylehetten på igjen



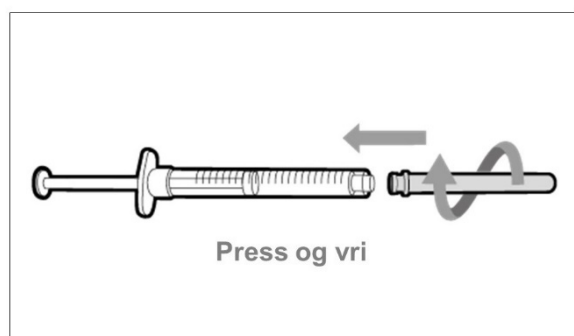
- Fjern kanylen og sprøyten fra det første hetteglasset.
- **Ved bruk av én hånd**, sett overføringskanylen inn i kanylehetten og **skyv oppover** for å dekke til kanylen.
- Straks kanylen er dekket, press kanylehetten mot sprøyten inntil den er festet. Bruk **én hånd** for å forhindre at du skader deg selv på kanylen.

Steg B. Fjern den brukte overføringskanylen fra sprøyten



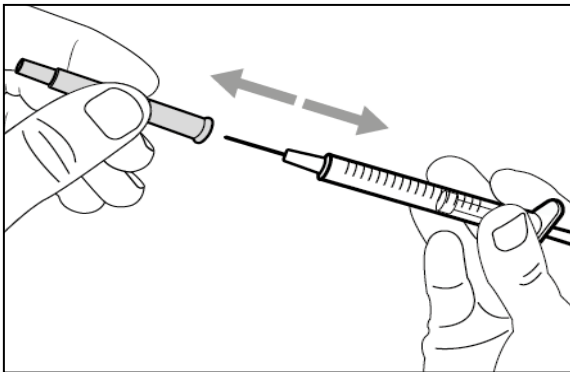
- Fjern den brukte overføringskanylen fra sprøyten ved å vri den mot klokken og trekke forsiktig.
- Kast den brukte overføringskanylen i kanylebøtten.

Steg C. Fest en ny overføringskanyle med filter til sprøyten



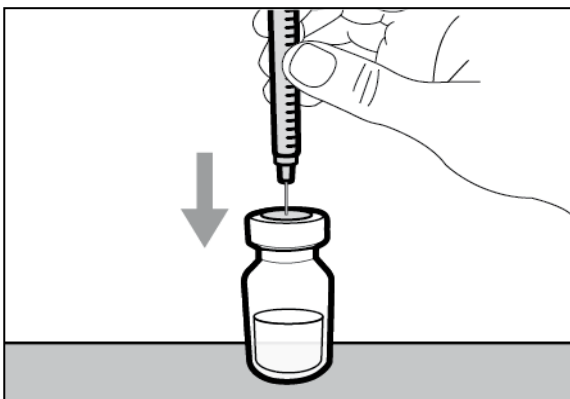
- Press og vri en ny overføringskanyle med klokken inntil den er godt festet til den samme sprøyten.
- Dra sprøytetempet langsomt tilbake og fyll sprøyten med litt luft.

Steg D. Fjern kanylehetten fra overføringskanylen

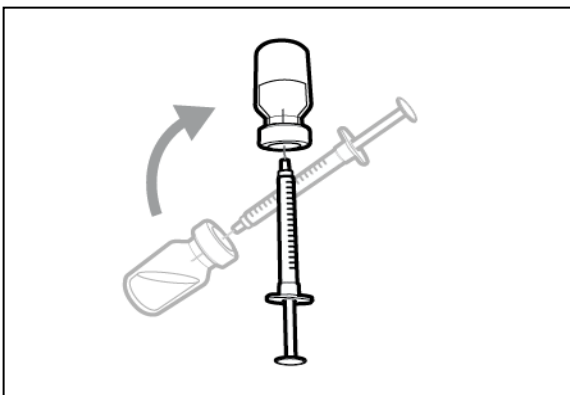


- Hold på sprøytesylinderen med overføringskanylen vendt opp.
- Dra forsiktig kanylehetten rett av overføringskanylen i retning vekk fra kroppen din. **Ikke kast kanylehetten.** Kanylehetten skal festes tilbake på overføringskanylen etter at legemidlet er overført.
- **Ikke ta på** kanylespissen.

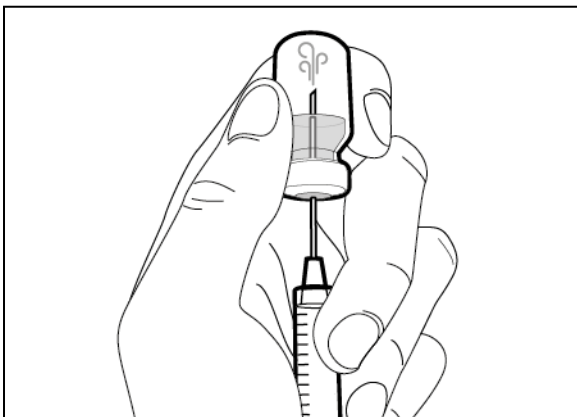
Steg E. Injiser luft inn i hetteglasset



- Plasser det nye hetteglasset på en flat overflate. Sett inn den nye overføringskanylen og sprøyten loddrett i midten av hetteglassets gummipropp.

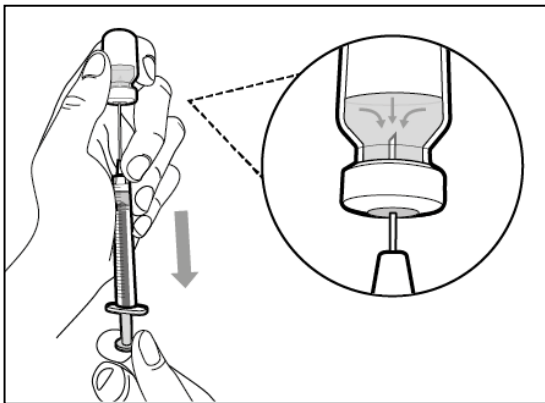


- Behold kanylen i hetteglasset og vend hetteglasset opp ned.



- Med kanylen pekende oppover, injiser luften fra sprøyten **over legemidlet**.
- Hold fingeren din presset ned på sprøytestempelet.
- **Ikke** sprøyt inn luft i legemidlet, da dette kan skape luftbobler eller skum i legemidlet.

Steg F. Overfør legemidlet til sprøyten



- Dra kanylespissen nedover slik at den er **innenfor legemidlet**.
- Med sprøyten pekende oppover, trekk stempelet langsomt tilbake for å **fylle sprøyten med** mer enn mengden **legemiddel** som trengs for din forskrevne dose.
- **Hold stempelet godt** for å sikre at det ikke trekker inn igjen.
- Pass på at du ikke trekker sprøytestempelet ut av sprøyten.

Merk: Sørg for at du har nok legemiddel i sprøyten for å nå dosen din før du går videre til de neste stegene. Hvis du ikke klarer å nå alt innholdet i hetteglasset, vend hetteglasset riktig vei slik at du kan trekke opp resterende mengde legemiddel.



Ikke bruk overføringskanylen til injisering av legemidlet, da dette kan lede til smerte og blødning.

Gjenta steg A til F for hvert ekstra hetteglass til du har mer enn mengden legemiddel som trengs for den forskrevne dosen. Straks du når dette, behold overføringskanylen inni hetteglasset og gå tilbake til Steg 6 «Fjern luftbobler». Fortsett med de gjenstående stegene.

Hetteglassadapter med filter
Alternativ
(for overføring av legemiddel fra hetteglass til sprøyte)



Bruksanvisning
Hemlibra
Injeksjon
Endose hetteglass

Du må lese, forstå og følge bruksanvisningen før du injiserer Hemlibra. Helsepersonell bør vise deg hvordan du forbereder, måler og injiserer Hemlibra riktig før du bruker den for første gang. Spør helsepersonell hvis du har spørsmål.

Viktig informasjon:

Ikke bruk disse instruksjonene når du bruker en overføringskanyle for å trekke Hemlibra ut av hetteglasset. Disse instruksjonene er kun for bruk med hetteglassadapteren.

- **Ikke** injiser deg selv eller noen andre med mindre du har blitt vist hvordan du skal gjøre det av helsepersonell.
- Kontroller at navnet Hemlibra er på esken og etiketten på hetteglasset.
- Før du åpner hetteglasset, les etiketten på hetteglasset for å forsikre deg om at du har riktig legemiddelstyrke for å gi dosen som er foreskrevet for deg. Du må kanskje bruke mer enn 1 hetteglass for å gi deg selv riktig dose.
- Sjekk utløpsdatoen på esken og etiketten på hetteglasset. **Skal ikke** brukes hvis utløpsdatoen er passert.
- **Bruk hetteglasset kun én gang.** Etter at du har injisert dosen, kast eventuelt ubrukt Hemlibra som er igjen i hetteglasset. **Ikke** ta vare på ubrukt legemiddel i hetteglasset for senere bruk.
- **Bruk kun sprøyter, hetteglassadaptere og injeksjonskanyler som helsepersonell forskriver.**
- **Bruk sprøytene, hetteglassadapterne og injeksjonskanylene kun én gang. Kast alle brukte hetter, hetteglass, hetteglassadaptere, sprøyter og kanyler.**
- Hvis den forskrevne dosen er mer enn 2 ml, må du ha mer enn én subkutan injeksjon av Hemlibra; kontakt helsepersonell for injeksjonsinstruksjoner.
- Du må kun injisere Hemlibra under huden.

Oppbevaring av Hemlibra hetteglass:

- Oppbevar hetteglasset i kjøleskap (2 °C til 8 °C). **Skal ikke** fryses.
- Oppbevar hetteglasset i den originale esken for å beskytte legemidlet mot lys.
- Når det er tatt ut av kjøleskapet, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i romtemperatur (lavere enn 30 °C) i inntil 7 dager. Etter oppbevaring ved romtemperatur kan uåpnede hetteglass settes tilbake i kjøleskapet. Den totale tiden utenfor kjølig oppbevaring og ved romtemperatur bør ikke overstige 7 dager.
- Kast hetteglass som har vært oppbevart i romtemperatur i mer enn 7 dager eller har vært i temperaturer over 30 °C.
- Oppbevar hetteglass utilgjengelig for barn.
- Ta hetteglasset ut av kjøleskapet 15 minutter før bruk og la det nå romtemperatur (under 30 °C) før du tilbereder en injeksjon.
- **Ikke** rist hetteglasset.

Oppbevaring av hetteglassadaptere, kanyler og sprøyter:

- Hold hetteglassadapteren, injeksjonskanylen og sprøyten tørre.
- Oppbevar hetteglassadapteren, injeksjonskanylen og sprøyten utilgjengelig for barn

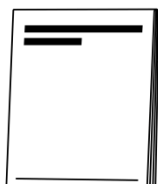
Kontroll av legemidlet og utstyret:

- Samle alt utstyret som er oppført nedenfor for å forberede og sette injeksjonen.
- **Sjekk** utløpsdatoen på esken, på etiketten på hetteglasset og på utstyret listet nedenfor. **Må ikke** brukes hvis utløpsdatoen er passert.
- **Ikke** bruk hetteglasset hvis:
 - legemidlet er uklart, tåkete eller farget.
 - legemidlet inneholder partikler.
 - hetten som dekker gummiproppen mangler.
- Undersøk utstyret for skade. **Ikke bruk** hvis det ser skadet ut eller hvis det har blitt mistet i bakken.
- Plasser utstyret på en ren, godt opplyst arbeidsflate.

Inkludert i esken:

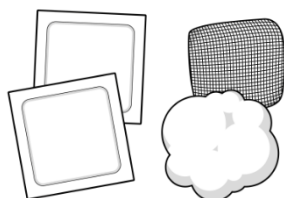


- Hetteglass med legemidlet



- Hemlibra bruksanvisning

Ikke inkludert i esken:



- Spritservietter

Merk: Hvis du må bruke mer enn 1 hetteglass for å injisere din forskrevne dose, må du bruke en ny spritserviett for hvert hetteglass.

- Gasbind
- Bomullsdott



- Hetteglassadapter med filter (For å sette på toppen av hetteglasset).

Merk: Brukes til å trekke ut legemiddel fra hetteglasset til sprøyten. Hvis du trenger å bruke mer enn 1 hetteglass for å injisere din forskrevne dose, må du bruke en ny hetteglassadapter for hvert hetteglass.

⚠ Ikke sett injeksjonskanylen inn i hetteglassadapteren.

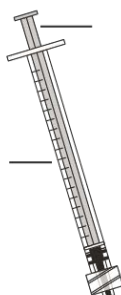
- Sprøyte med stempel med lavt dødvolum (LDS)

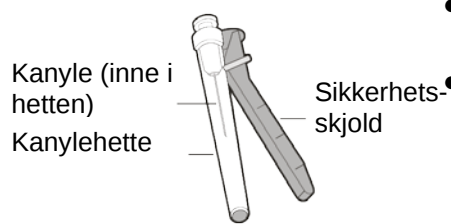
Viktig:

- For injeksjonsmengder på inntil 1 ml, bruk **1 ml LDS-sprøyte**
- For injeksjonsmengder på over 1 ml, bruk **2 eller 3 ml LDS-sprøyter.**

Merk: Ikke bruk 2 eller 3 ml LDS-sprøyter for doser opptil 1 ml.

Sylinder



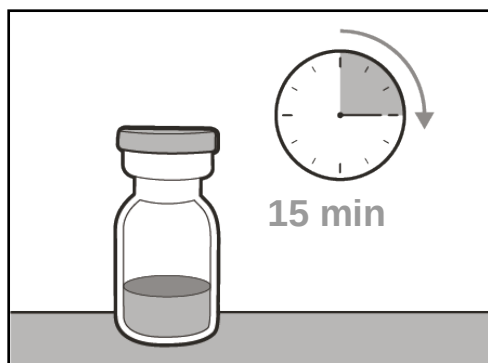


- Injeksjonskanyle med sikkerhetsskjold (brukes til å injisere legemidlet).
- **Ikke** sett injeksjonskanylen inn i hetteglassadapteren eller bruk injeksjonskanylen til å trekke ut legemiddel fra hetteglasset

- **Kanylebøtte**

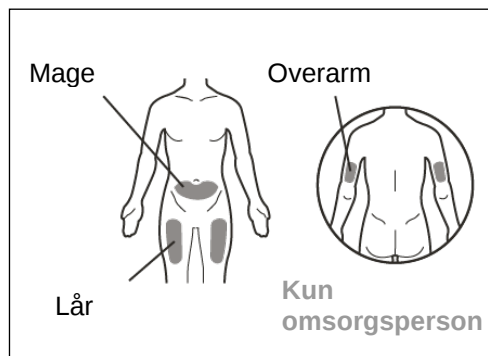


Klargjøring:



- Før bruk, la hetteglasset/hetteglassene nå romtemperatur i omtrent 15 minutter på en ren, flat overflate som er skjermet fra direkte sollys.
- **Ikke** prøv å varme opp hetteglasset på noen annen måte.
- **Vask hendene** godt med såpe og vann.

Valg og forberedelse av injeksjonssted:



- Rengjør det valgte injeksjonsstedet med en spritserviett.
- La huden tørke i omtrent 10 sekunder.
- **Ikke** ta på, vift eller blås på det rengjorte området før injeksjonen.

Til injeksjon kan du bruke:

- Låret (fremside og midten).
- Mageområdet, unntatt 5 cm rundt navlen.
- Yttersiden av overarmen (kun dersom en omsorgsperson gir injeksjonen).
- Du bør bruke forskjellig injeksjonssted for hver injeksjon, som er minst 2,5 cm unna områder du har brukt ved tidligere injeksjon.
- **Ikke** injiser i områder som kan bli irritert av et belte eller bukselinningen.
- **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller skadet.

Klargjøring av sprøyten for injeksjon:

- Når sprøyten er fylt med legemidlet, må injeksjonen gis umiddelbart.
- Når kanylehetten på injeksjonskanylen er fjernet, må legemidlet i sprøyten injiseres under huden innen 5 minutter.
- **Ikke** berør eller plasser eksponerte kanyler på en overflate når kanylehetten er fjernet.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis kanylen kommer i kontakt med noen overflate.

Viktig informasjon etter injeksjonen:

- Hvis du ser bloddråper på injeksjonsstedet, kan du legge press med en steril bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet i minst 10 sekunder til blødningen stopper.
- Hvis du får et blåmerke (et lite område med blødning under huden), kan du trykke en ispose lett på stedet. Hvis blødningen ikke stopper, ta kontakt med helsepersonell.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet etter injeksjon.

Kassering av legemiddel og utstyr:

Viktig: Oppbevar alltid kanylebøtten utilgjengelig for barn.

- **Kast brukte kanylehetter, hetteglass, hetteglassadaptere, kanyler og sprøyter i en kanylebøtte.**
- Legg brukte hetteglassadaptere, kanyler og sprøyter i en kanylebøtte umiddelbart etter bruk. **Ikke** kast løse kanylehetter, hetteglass, kanyler og sprøyter i husholdningsavfallet.

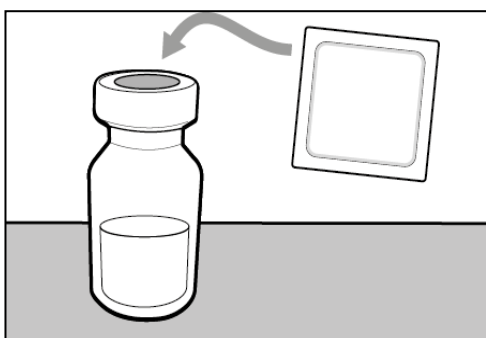
- Hvis du ikke har en kanylebøtte, kan du bruke en beholder som:
 - er laget av tykk plast.
 - kan lukkes med et tett, punkteringssikkert lokk som forhindrer at skarpe gjenstander faller ut.
 - står oppreist og stabilt under bruk.
 - er lekkasjesikker.
 - er passende merket for å varsle om farlig avfall inne i beholderen.
- Når kanylebøtten er nesten full, må du følge de lokale retningslinjene for riktig måte å kaste kanylebøtten.
- **Ikke** kast kanylebøtten i husholdningsavfallet med mindre lokale retningslinjer tillater det.
Ikke resirkuler den brukte kanylebøtten.

1. TILBEREDNING

Steg 1. Fjern hetten og rengjør gummiproppen

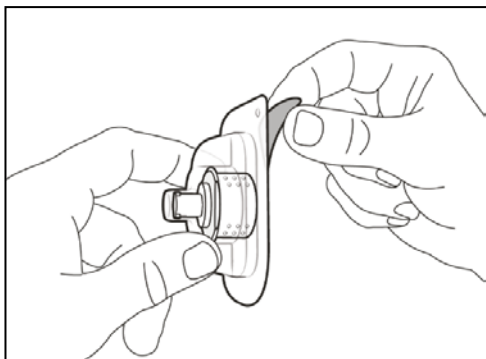


- Ta hetten av hetteglasset/hetteglassene.
- Kast hetten(e) i kanylebøtten.

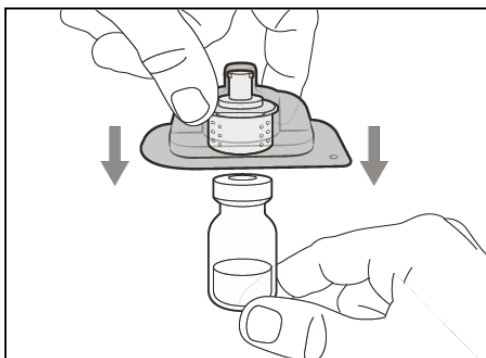


- Rengjør gummiproppen på hetteglasset med en spritserviett.

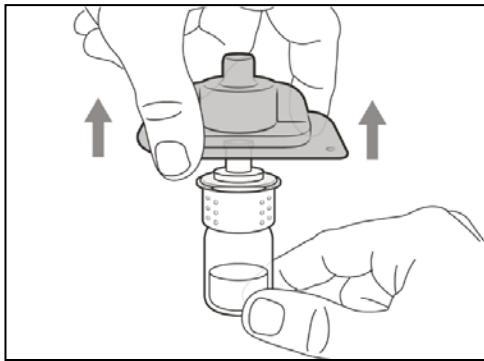
Steg 2. Sett hetteglassadapteren på hetteglasset



- Trekk av baksiden for å åpne blisterpakningen.
- ⚠ **Ikke** fjern hetteglassadapteren fra den gjennomsiktige plastblisterpakningen.

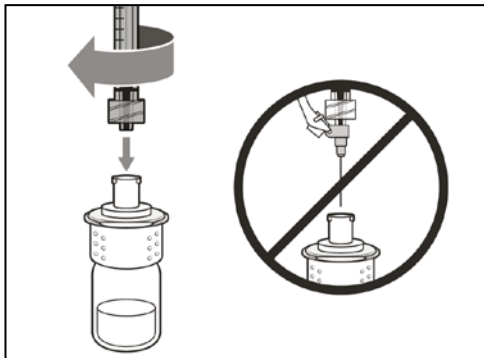


- Trykk plastblisterpakningen med hetteglassadapteren godt ned på hetteglasset til du hører et «klikk».



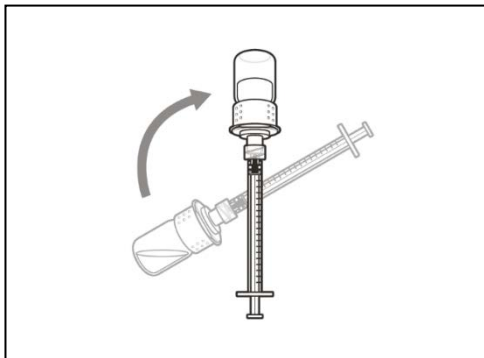
- Fjern og kast plastblisterpakningen.
- **Ikke** berør tuppen av hetteglassadapteren.

Steg 3. Koble sprøyten til hetteglassadapteren

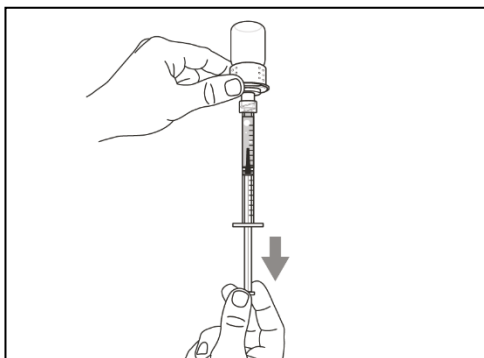


- **Fjern sprøyteheten** (hvis nødvendig).
- **Press og vri sprøyten med klokken** på hetteglassadapteren til den er helt festet.
- **Ikke** sett injeksjonskanylen inn i hetteglassadapteren.

Steg 4. Overfør legemidlet til sprøyten



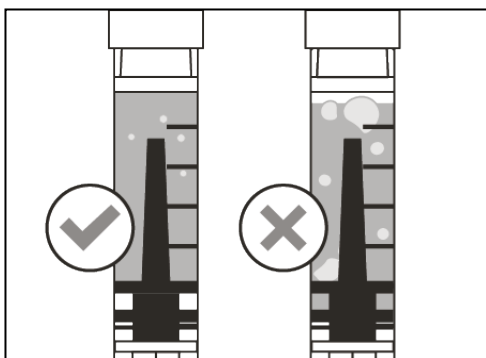
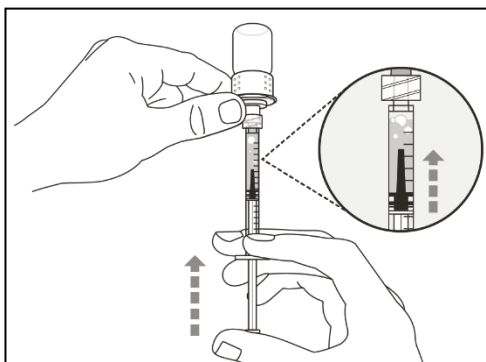
- Hold hetteglassadapteren festet til sprøyten og snu hetteglasset opp ned.



- Med sprøyten pekende oppover, trekk stampelet langsomt tilbake for å **fylle sprøyten med** mer enn mengden **legemiddel** som trengs for din forskrevne dose.
- **Hold stampelet godt** for å sikre at det ikke trekker inn igjen.
- Vær forsiktig så du ikke trekker stampelet ut av sprøyten.

Viktig: Hvis din forskrevne dose er mer enn mengden Hemlibra i hetteglasset, **trekk ut alt legemidlet** og gå til avsnittet “**Kombinere hetteglass**” nå.

Steg 5. Fjern luftbobler

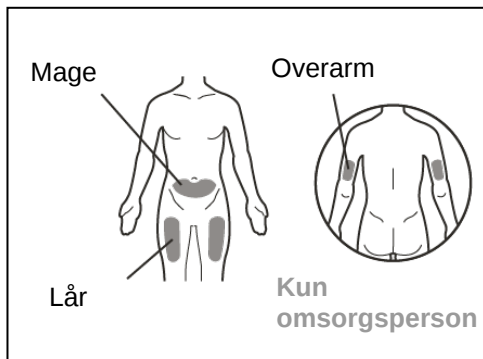


- Hold hetteglasset festet til sprøyten og **sjekk sprøyten for større luftbobler**. Store luftbobler kan gjøre at dosen din blir mindre.
- **Fjern større luftbobler** ved å **dunke** forsiktig på sprøytesylinderen med fingeren din inntil luftboblene stiger mot toppen av sprøyten. **Press langsomt** luftboblene ut av sprøyten med **sprøytestempelet**.
- Hvis legemiddelmengden inni sprøyten nå er på eller under din forskrevne dose, dra sprøytestempelet langsomt tilbake inntil du har **mer** legemiddel enn din **forskrevne dose**.
- Pass på at du ikke trekker sprøytestempelet ut av sprøyten.
- Gjenta stegene over inntil du har fjernet alle større luftbobler.

Merk: Sørg for at du har nok legemiddel i sprøyten til å fullføre dosen din før du går videre til neste steg.

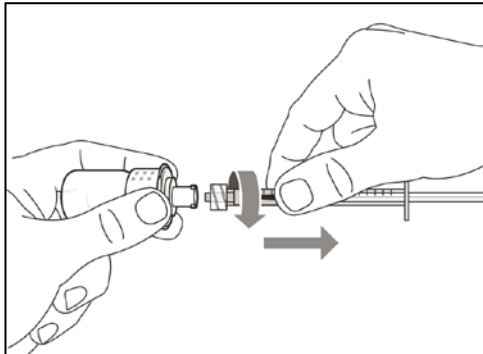
2. INJEKSJON

Steg 6. Rengjør injeksjonsstedet



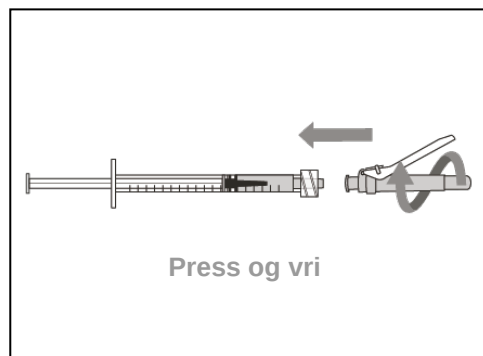
- Velg injeksjonssted og **rengjør** det med en spritserviett.

Steg 7. Fjern sprøyten fra hetteglassadapteren



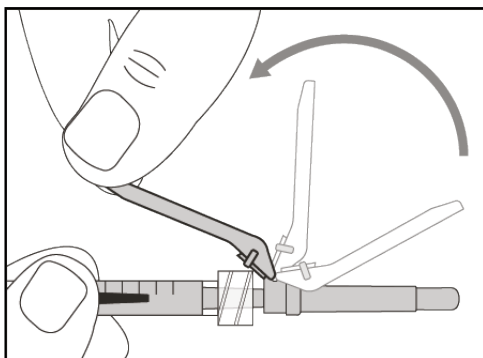
- Fjern sprøyten fra hetteglassadapteren ved å vri mot klokken og dra forsiktig.
- Kast det brukte hetteglasset/hetteglassadapteren i en kanylebøtte.

Steg 8. Fest injeksjonskanylen til sprøyten



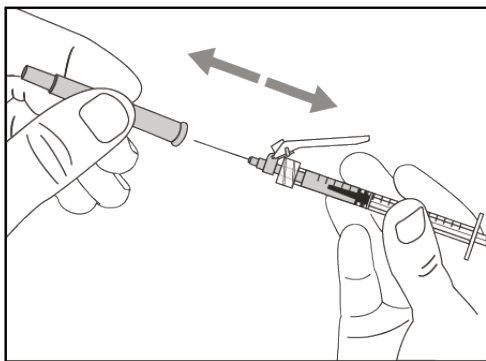
- Press og vri injeksjonskanylen med klokken på sprøyten inntil den er godt festet.
- **Ikke** sett injeksjonskanylen inn i hetteglassadapteren eller bruk injeksjonskanylen til å trekke ut legemiddel fra hetteglasset.

Steg 9. Flytt sikkerhetsskjoldet



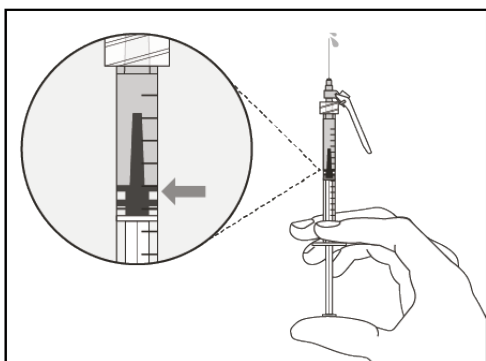
- Flytt sikkerhetsskjoldet vekk fra kanylen og **mot** sprøytesylindren.

Steg 10. Fjern hetten på injeksjonskanylen



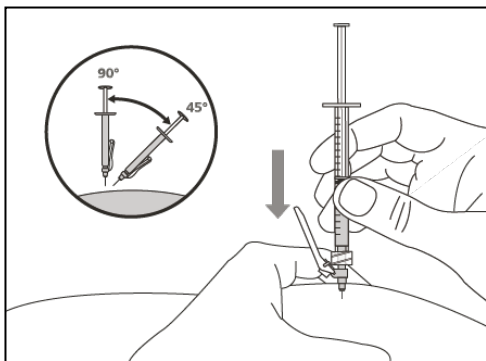
- Dra **forsiktig** kanylehetten **rett av** sprøyten.
- Kast kanylehetten i en kanylebøtte.
- **Ikke** berør kanylespissen eller la den komme i kontakt med noen overflater.
- Etter at kanylehetten er fjernet, må legemidlet i sprøyten injiseres innen 5 minutter.

Steg 11. Juster stempelet til forskrevet dose



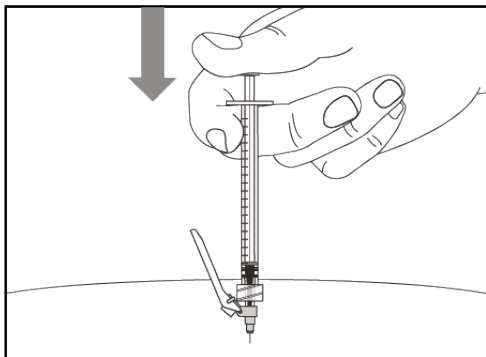
- Hold sprøyten med kanylen pekende opp og skyv stempelet langsomt til din forskrevne dose.
- **Kontroller dosen**, sørg for at den øverste kanten av stempelet er på linje med merket på sprøyten for din forskrevne dose.

Steg 12. Subkutan (under huden) injeksjon



- Klyp eller klem sammen det valgte injeksjonsstedet og sett kanylen helt inn med en **vinkel på 45° til 90°** med en rask og bestemt bevegelse. **Ikke** hold eller trykk på sprøytestempelet mens du setter inn kanylen.
- Hold sprøytens stilling og slipp det sammenklemte injeksjonsstedet.

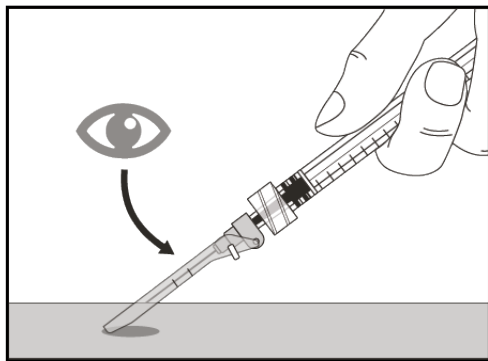
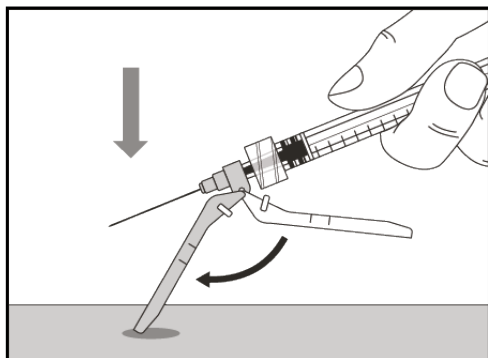
Steg 13. Injiser legemidlet



- Injiser langsomt alt legemidlet ved å forsiktig skyve sprøytestempelet helt ned.
- Fjern kanylen og sprøyten fra injeksjonsstedet i samme vinkel som de ble satt inn.

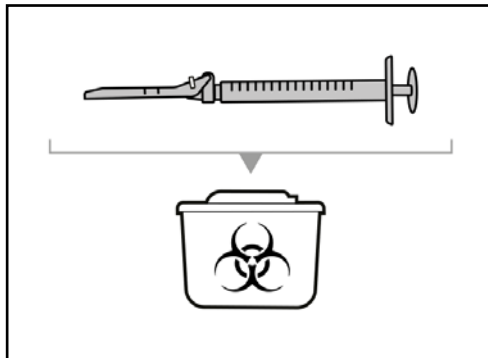
3. KASSERING

Steg 14. Dekk til kanylen med sikkerhetsskjoldet



- Flytt sikkerhetsskjoldet 90° fremover, vekk fra sprøytesylindren.
- **Hold sprøyten med en hånd, press sikkerhetsskjoldet** ned mot en flat overflate med en bestemt, rask bevegelse til du hører et "klikk".
- Hvis du ikke hører et klikk, sjekk om kanylen er fullstendig dekket av sikkerhetsskjoldet.
- Hold fingrene dine bak sikkerhetsskjoldet og vekk fra kanylen til enhver tid.
- **Ikke** koble fra injeksjonskanylen.

Steg 15. Kast kanylen og sprøyten

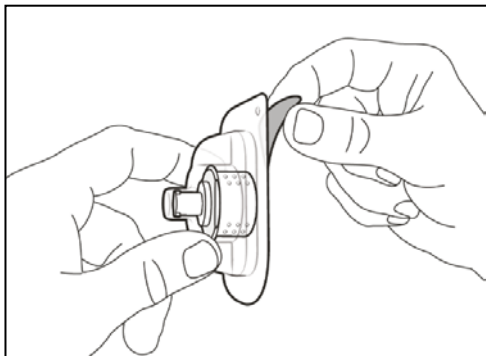


- Legg dine brukte kanyler og sprøyter i kanylebøtten straks etter bruk. For ytterligere informasjon, se avsnittet "Kassering av legemidler og utstyr".
- **Ikke** prøv å fjerne brukte injeksjonskanyler fra brukte sprøyter.
- **Ikke** sett tilbake kanylehetten på injeksjonskanylen.
- **Viktig:** Oppbevar alltid kanylebøtten utilgjengelig for barn.
- Kast alle brukte kanylehetter, hetteglass, hetteglassadaptere, kanyler og sprøyter i kanylebøtten.

Kombinere hetteglass

Hvis du trenger å bruke mer enn 1 hetteglass for å komme til den foreskrevne dosen, følg disse stegene etter at du har trukket opp legemidlet fra det første hetteglasset som beskrevet i steg 4. Du må bruke en ny hetteglassadapter for hvert hetteglass.

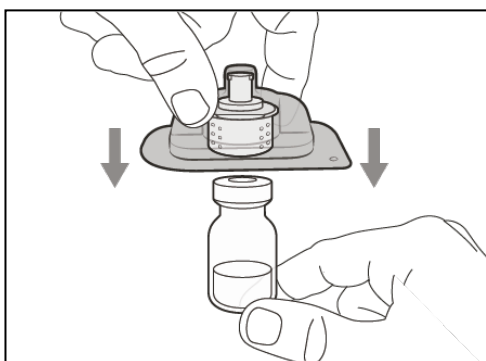
Steg A. Sett ny hetteglassadapter på nytt hetteglass



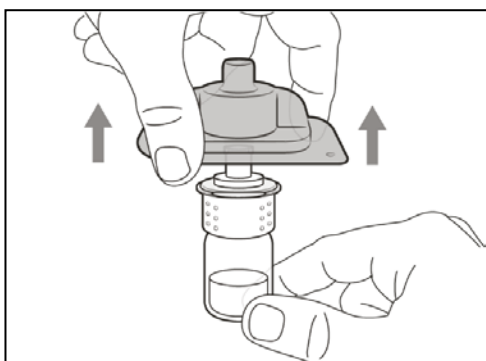
- Trekk av baksiden for å åpne blisterpakningen.



Ikke fjern hetteglassadapteren fra den gjennomsiktige plastblisterpakningen.

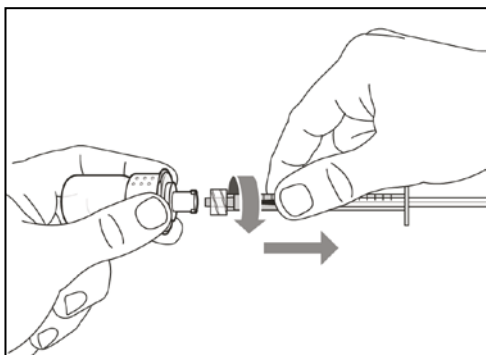


- Trykk plastblisterpakningen med hetteglassadapteren godt ned på det nye hetteglasset til du hører et «klikk».



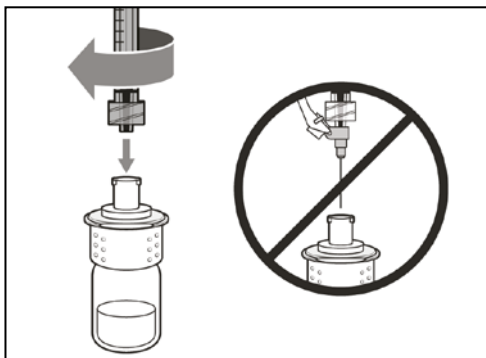
- Fjern og kast plastblisterpakningen.
- **Ikke** berør tuppen på hetteglassadapteren.

Steg B. Fjern sprøyten fra den brukte hetteglassadapteren



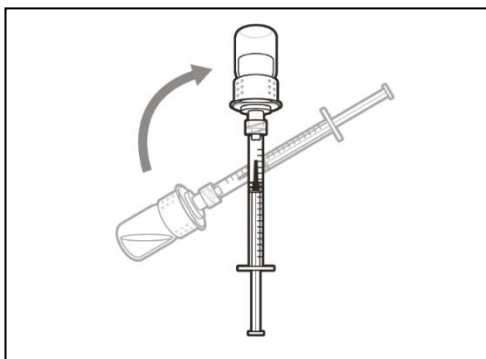
- Fjern sprøyten fra den brukte hetteglassadapteren ved å vri mot klokken og dra forsiktig.
- Kast brukt hetteglass/hetteglassadapter i en kanylebøtte.

Steg C. Koble sprøyten til ny hetteglassadapter

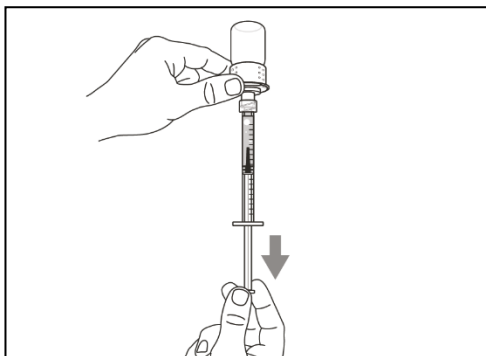


- Press og vri den samme sprøyten, med klokken, på den nye hetteglassadapteren til den er godt festet.

Steg D. Overfør legemidlet til sprøyten



- Hold hetteglassadapteren festet til sprøyten og snu hetteglasset opp ned.



- Med sprøyten pekende oppover, trekk stempelet langsomt tilbake for å **fylle sprøyten med** mer enn mengden **legemiddel** som trengs for din forskrevne dose.
- **Hold stempelet godt** for å sikre at det ikke trekker inn igjen.
- Vær forsiktig så du ikke trekker stempelet ut av sprøyten.

Merk: Sørg for at du har nok legemiddel i sprøyten til å nå dosen din før du går videre til de neste stegene.

Gjenta steg A til D for hvert ekstra hetteglass til du har mer enn mengden legemiddel som trengs for din forskrevne dose. Når du er ferdig, behold hetteglassadapteren på hetteglasset og gå tilbake til steg 5 “Fjern luftbobler”. Fortsett med de gjenværende stegene.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Hemlibra 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

emicizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen din gi deg et pasientkort og en veiledning (for pasienter og omsorgspersoner), som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være klar over. Ha pasientkortet med deg til enhver tid og vis det til alt helsepersonell, apotek eller laboratoriepersonell du konsulterer.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Hemlibra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Hemlibra
3. Hvordan du bruker Hemlibra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hemlibra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Hemlibra er og hva det brukes mot

Hva Hemlibra er

Hemlibra inneholder virkestoffet emicizumab. Det hører til en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer. Monoklonale antistoffer er en type protein som gjenkjenner og binder seg til et mål i kroppen.

Hva Hemlibra brukes mot

Hemlibra er et legemiddel som brukes til å behandle pasienter i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel):

- som har utviklet faktor VIII-hemmere
- som ikke har utviklet faktor VIII-hemmere med:
 - alvorlig sykdom (faktor VIII-mengden i blodet er lavere enn 1 %)
 - moderat sykdom (faktor VIII-mengden i blodet er fra 1 % til 5 %) med alvorlig blødningsfenotype.

Hemofili A er en arvelig tilstand som forårsakes av mangel på faktor VIII, en viktig substans som er nødvendig for at blodet skal levre seg og stoppe blødninger.

Legemidlet forebygger blødninger eller reduserer blødningsepisoder hos de som har denne tilstanden.

Noen pasienter med hemofili A kan utvikle faktor VIII-hemmere (antistoffer mot faktor VIII), som hindrer faktor VIII-erstatningen i å virke.

Hvordan Hemlibra virker

Hemlibra gjenoppretter funksjonen til manglende aktivert faktor VIII, som er nødvendig for at blodet skal levre seg effektivt. Hemlibra påvirkes ikke av faktor VIII-hemmere, ettersom strukturen er forskjellig fra faktor VIII.

2. Hva du må vite før du bruker Hemlibra

Bruk ikke Hemlibra

- dersom du er allergisk overfor emicizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Hemlibra hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du begynner å bruke Hemlibra er det veldig viktig å snakke med lege angående bruk av «bypass-midler» (legemidler som hjelper blodet med å levre seg, men som virker på en annen måte enn faktor VIII). **Dette er fordi det kan være nødvendig å endre behandlingen med bypass-midler under behandling med Hemlibra.** Eksempler på bypass-midler er aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC) og rekombinant FVIIa (rFVIIa). Alvorlige og potensielt livstruende bivirkninger kan oppstå når aPCC blir brukt hos pasienter som også får Hemlibra:

Potensielt alvorlige bivirkninger ved bruk av aPCC mens du bruker Hemlibra

- **Ødeleggelse av røde blodceller (trombotisk mikroangiopati)**
 - Dette er en alvorlig og potensielt livstruende tilstand.
 - Hos de som har denne tilstanden kan veggene i blodårene skades og det kan dannes blodpropper i små blodårer. I noen tilfeller kan dette forårsake nyreskade og skade på andre organer.
 - Vær forsiktig dersom du har høy risiko for denne tilstanden (har hatt denne tilstanden tidligere eller et familiemedlem har hatt det), eller dersom du bruker legemidler som kan øke risikoen for å utvikle denne tilstanden, slik som ciklosporin, kinin eller takrolimus.
 - Det er viktig å kjenne til symptomene på trombotisk mikroangiopati, i tilfelle du utvikler denne tilstanden (se liste over symptomer under avsnitt 4, «Mulige bivirkninger»).

Avslutt bruken av Hemlibra og aPCC og kontakt lege umiddelbart dersom du eller en omsorgsperson oppdager symptomer på trombotisk mikroangiopati.

- **Blodpropper (tromboembolisme)**
 - I sjeldne tilfeller kan en blodpropp dannes inne i blodårer og blokkere dem, noe som kan være livstruende.
 - Det er viktig å kjenne til symptomene på slike innvendige blodpropper, i tilfelle de utvikler seg (se liste over symptomer under avsnitt 4, «Mulige bivirkninger»).

Avslutt bruken av Hemlibra og aPCC og kontakt lege umiddelbart dersom du eller en omsorgsperson oppdager symptomer på blodpropp i blodårer.

Annen viktig informasjon om Hemlibra

- **Antistoffdannelse (immunogenisitet)**

- Du kan merke at blødning ikke kontrolleres med den forskrevne dosen av dette legemidlet. Det kan være på grunn av utvikling av antistoffer mot dette legemidlet.

Snakk med lege umiddelbart dersom du eller din omsorgsperson merker en økning i blødninger. Legen kan vurdere å endre behandlingen din hvis legemidlet slutter å fungere for deg.

Barn under 1 år

Hos barn som er under ett år gamle er blodsystemet fortsatt under utvikling. Dersom barnet er under ett år kan legen forskrive Hemlibra bare etter en grundig vurdering av de forventede fordelene og risikoen ved å bruke produktet.

Andre legemidler og Hemlibra

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Bruk av bypass-middel under behandling med Hemlibra
 - **Før du begynner å bruke Hemlibra må du snakke med lege og nøye følge instruksjonene du får om når du skal bruke et bypass-middel og dosen du skal bruke.** Hemlibra øker blodets evne til å levre seg. Derfor kan den nødvendige dosen med bypass-middel være lavere enn dosen du brukte før oppstart med Hemlibra.
 - **Bruk aPCC kun dersom** ingen annen behandling kan brukes. Dersom bruk av aPCC likevel er nødvendig, snakk med lege dersom du føler at du totalt trenger mer enn 50 enheter/kg av aPCC. For mer informasjon om bruk av aPCC under behandling med Hemlibra, se avsnitt 2: «Potensielt alvorlige bivirkninger ved bruk av aPCC mens du bruker Hemlibra».
 - Tross begrenset erfaring med samtidig bruk av antifibrinolytika og aPCC eller rFVIIa hos pasienter som behandles med Hemlibra, bør du vite at det kan være en mulighet for trombotiske hendelser ved bruk av antifibrinolytika gitt intravenøst (i en blodåre) i kombinasjon med aPCC eller rFVIIa.

Laboratorieprøver

Snakk med lege dersom du bruker Hemlibra før du skal ta laboratorieprøver for å måle hvor godt blodet lever seg. Dette er fordi Hemlibra i blodet kan påvirke noen laboratorieprøver og gi unøyaktige prøvesvar.

Graviditet og amming

- Du må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling med Hemlibra og i 6 måneder etter din siste injeksjon med Hemlibra.
- Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil vurdere fordelene av at du bruker Hemlibra opp mot risikoen for babyen.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet påvirker sannsynligvis ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Hemlibra

Hetteglassene med Hemlibra er til engangsbruk. Oppløsningen er klar til bruk uten fortynning. En lege som er kvalifisert til å behandle pasienter med hemofili vil starte opp behandlingen din med Hemlibra. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Lag en oversikt

Noter navn og batchnummer til legemidlet hver gang du bruker Hemlibra.

Hvor mye Hemlibra du skal bruke

Dosen med Hemlibra avhenger av hvor mye du veier. Legen beregner mengden (i mg) og tilsvarende mengde av Hemlibra oppløsning (i ml) som skal injiseres:

- Dosering ved oppstart: Uke 1 til 4: Dosen er 3 milligram for hvert 1 kilogram du veier, injisert én gang per uke.
- Vedlikeholdsdose: Uke 5 og fremover: Dosen er enten 1,5 milligram for hvert 1 kilogram du veier, injisert én gang per uke, 3 milligram for hvert 1 kilogram du veier, injisert annenhver uke, eller 6 milligram for hvert 1 kilogram du veier, injisert hver fjerde uke.

Avgjørelsen om å bruke enten 1,5 mg/kg én gang ukentlig, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke som vedlikeholdsdose tas i samråd med legen din og, dersom det er aktuelt, med din omsorgsperson.

Forskjellige konsentrasjoner av Hemlibra (30 mg/ml og 150 mg/ml) **skal ikke** kombineres i én enkelt injeksjon til totalt volum som skal injiseres.

Mengden Hemlibra oppløsning som gis i hver injeksjon skal ikke være mer enn 2 ml.

Hvordan Hemlibra gis

Dersom du injiserer Hemlibra selv eller dersom en omsorgsperson injiserer det, må du eller omsorgspersonen lese nøye og følge anvisningen under avsnitt 7, «Bruksanvisning».

- Hemlibra gis som en injeksjon under huden (subkutan)
- Lege eller sykepleier vil vise deg hvordan Hemlibra injiseres.
- Når du har fått opplæring, bør du være i stand til å injisere dette legemidlet hjemme selv eller ved hjelp av en omsorgsperson.
- For å sette inn kanylen riktig under huden, bruk den ledige hånden til å klype en hudfold på det rene injeksjonsstedet. Det er viktig å klype huden for å sikre at du injiserer under huden (inn i fettvev), men ikke dypere (inn i muskel). Å injisere inn i en muskel kan forårsake ubehag.
- Forbered og gi injeksjonen i rene og bakteriefrie omgivelser ved å bruke aseptisk teknikk. Lege eller sykepleier vil gi deg mer informasjon om dette.

Hvor Hemlibra injiseres

- Legen vil vise deg hvilke områder av kroppen som er egnet til injeksjon med Hemlibra.
- De anbefalte områdene å injisere er: foran på midjen (nedre del av magen), overarmenes utside eller foran på lårene. Bruk kun de anbefalte stedene for injeksjon.
- For hver injeksjon skal området for injeksjon være forskjellig fra forrige gang.
- Ikke injiser i områder hvor huden er rød, øm eller hard, eller områder med blåmerker, føflekker eller arr.
- Ved bruk av Hemlibra skal eventuelle andre legemidler som injiseres under huden gis i et annet område.

Bruk av sprøyter og kanyler

- For å trekke opp Hemlibra oppløsning fra hetteglasset inn i sprøyten og for å injisere det under huden trenger man en sprøyte, en overføringskanyler med 5 mikrometer filter eller en hetteglassadapter med 5 mikrometer filter og en injeksjonskanyler.
- Det følger ikke med sprøyter, overføringskanyler med filter eller hetteglassadapter med filter og injeksjonskanyler i denne pakningen. Se avsnitt 6 «Hva som er nødvendig til administrering av Hemlibra og som ikke finnes i denne pakningen» for mer informasjon.
- Pass på at du bruker en ny injeksjonskanyler for hver injeksjon og kast den etter at du har brukt den én gang.
- En 1 ml sprøyte bør brukes til injeksjoner med opptil 1 ml Hemlibra oppløsning.
- En 2 til 3 ml sprøyte bør brukes til injeksjoner med mer enn 1 ml og opptil 2 ml Hemlibra oppløsning.

Bruk hos barn og ungdom

Hemlibra kan brukes hos ungdom og barn i alle aldre.

- Et barn kan injisere legemidlet selv, dersom helsepersonell og forelder eller omsorgsperson er enige. Det er ikke anbefalt at barn under 7 år injiserer selv.

Dersom du tar for mye av Hemlibra

Dersom du bruker mer Hemlibra enn det som er ment, fortell det til legen umiddelbart. Dette er fordi du kan ha risiko for å utvikle bivirkninger slik som blodpropper. Du må alltid bruke Hemlibra nøyaktig som legen har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dersom du har glemt å ta Hemlibra

- Dersom du glemmer din planlagte injeksjon, injiser den glemte dosen så snart som mulig før dagen for den neste planlagte dosen. Fortsett deretter å injisere legemidlet som planlagt. Du må ikke injisere to doser på samme dag som erstatning for en glemt dose.
- Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dersom du avbryter behandling med Hemlibra

Ikke avbryt behandling med Hemlibra uten å snakke med legen om det. Dersom du slutter å bruke Hemlibra, kan du miste beskyttelsen mot blødning.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger ved bruk av aPCC sammen med Hemlibra

Avslutt bruken av Hemlibra og aPCC og kontakt lege umiddelbart dersom du eller din omsorgsperson oppdager noen av følgende bivirkninger:

- **Ødeleggelse av røde blodceller (trombotisk mikroangiopati):**
 - forvirring, svakhet, hovne armer og ben, gulaktig hud og øyne, vage smerter i mage eller rygg, kvalme, oppkast eller urinere mindre – disse symptomene kan være tegn på trombotisk mikroangiopati.

- **Blodpropper (tromboembolisme):**

- hovenhet, varme, smerter eller rødhet – disse symptomene kan være tegn på en blodpropp i en blodåre nær hudoverflaten.
- hodepine, nummenhet i ansiktet, smerter eller hovenhet i øyet eller problemer med synet – disse symptomene kan være tegn på en blodpropp i en blodåre bak øyet.
- mørkfarget hud – dette symptomet kan være tegn på alvorlig skadet hudvev.

Andre bivirkninger ved bruk av Hemlibra

Svært vanlige: Kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- en reaksjon i området der injeksjonen er gitt (rødhet, kløe, smerter)
- hodepine
- leddsmerter

Vanlige: Kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- feber
- muskelsmerter
- diaré
- kløende utslett eller elveblest (urtikaria)
- hudutslett

Mindre vanlige: Kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- ødeleggelse av røde blodceller (trombotisk mikroangiopati)
- blodpropp i en blodåre bak øyet (kavernøs sinustrombose)
- alvorlig skade i hudvevet (hudnekrose)
- blodpropp i en blodåre nær hudoverflaten (overflatisk tromboflebitt)
- opphovnet ansikt, tunge og/eller hals og/eller problemer med å svelge, eller elveblest, sammen med pustevansker som tyder på angioødem
- mangel på effekt eller redusert respons på behandling
- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hemlibra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Når uåpnede hetteglass er tatt ut av kjøleskapet, kan de oppbevares i romtemperatur (under 30 °C) i opptil 7 dager. Etter oppbevaring i romtemperatur, kan uåpnede hetteglass settes tilbake i kjøleskapet. Total tid for oppbevaring av legemidlet i romtemperatur skal ikke være mer enn 7 dager.

Hetteglass som er oppbevart ved romtemperatur i mer enn 7 dager eller som har vært utsatt for temperaturer over 30 °C skal kastes.

Bruk Hemlibra umiddelbart etter overføring fra hetteglasset til sprøyten. Ikke legg sprøyten med oppløsning i kjøleskapet.

Sjekk at oppløsningen er uten partikler og at den ikke er misfarget, før du bruker legemidlet. Oppløsningen skal være fargeløs til gulaktig. Bruk ikke dette legemidlet hvis det er uklart, misfarget eller inneholder synlige partikler.

Kast ubrukt oppløsning på en egnet måte. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hemlibra

- Virkestoffet er emicizumab. Hvert hetteglass med Hemlibra inneholder 60 mg (0,4 ml med konsentrasjonen 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml med konsentrasjonen 150 mg/ml), 150 mg (1 ml med konsentrasjonen 150 mg/ml) eller 300 mg (2 ml med konsentrasjonen 150 mg/ml) emicizumab.
- Andre innholdsstoffer er L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyre, Poloksamer 188 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Hemlibra ser ut og innholdet i pakningen

Hemlibra er en oppløsning til injeksjon. Det er en fargeløs til lett gulaktig væske.

Hver pakning med Hemlibra inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hva som er nødvendig til administrering av Hemlibra og som ikke finnes i denne pakningen

En sprøyte, en overføringskanyle med filter eller hetteglassadapter med filter og en injeksjonskanyle er nødvendig til opptrekk av Hemlibra oppløsning fra hetteglasset til en sprøyte og til injeksjon under huden (se avsnitt 7, "Bruksanvisning").

Sprøyter

- **1 ml sprøyte:** Gjennomsiktig polypropylen eller polykarbonat sprøyte med luer-lås-tupp, gradering 0,01 ml **eller**
- **2 til 3 ml sprøyte:** Gjennomsiktig polypropylen eller polykarbonat sprøyte med luer-lås-tupp, gradering 0,1 ml.

Merk: Når du bruker hetteglassadapter med filter, skal det brukes sprøyter med stempel med lavt dødvolum (LDS).

Overføringsenheter og kanyler

- **Overføringskanyle med filter:** Rustfritt stål med luer-lås-tilkobling, gauge 18 G, lengde 35 mm (1½"), som inneholder et 5 mikrometer filter og helst med delvis stump spiss, **eller**
- **Hetteglassadapter med filter:** Polypropylen med Luer-lås-tilkobling, med et integrert 5 mikrometer filter som passer til hetteglass med hals på 15 mm i ytre diameter, **og**
- **Injeksjonskanyle:** Rustfritt stål med luer-lås-tilkobling, gauge 26 G (akseptabelt område: 25–27 gauge), lengde helst 9 mm (3/8") eller maksimalt 13 mm (½"), helst inkludert en kanylebeskyttelse.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Overføringskanyle med filter Alternativ (for overføring av legemiddel fra hetteglass til sprøyte)



Bruksanvisning
Hemlibra
Injeksjon
Endose hetteglass

Du må lese, forstå og følge bruksanvisningen før du injiserer Hemlibra. Helsepersonell skal vise deg hvordan du klargjør, måler opp og injiserer Hemlibra før du bruker det første gang. Spør helsepersonell hvis du har noen spørsmål.

Viktig informasjon:

Ikke bruk disse instruksjonene når du bruker en hetteglassadapter for å trekke Hemlibra ut av hetteglasset. Disse instruksjonene er kun for bruk med overføringskanylen.

- **Ikke** injiser deg selv eller noen andre med mindre du har blitt vist hvordan du skal gjøre det av helsepersonell.
- Pass på at det står Hemlibra på esken og etiketten på hetteglasset.
- Les etiketten før du åpner hetteglasset, for å være sikker på at du har riktig(e) styrke(r) for å gi dosen som er forskrevet til deg. Det kan hende du må bruke mer enn 1 hetteglass for å gi deg selv den riktige dosen.
- Sjekk utløpsdatoen på esken og etiketten på hetteglasset. **Ikke** bruk det hvis utløpsdatoen er passert.
- **Bruk hetteglasset kun én gang.** Etter at du har injisert dosen, kast eventuelt ubrukt Hemlibra som er igjen i hetteglasset. Ikke ta vare på ubrukt legemiddel i hetteglasset til senere bruk.
- **Bruk kun sprøyter, overføringskanyler og injeksjonskanyler som er forskrevet av helsepersonell.**
- **Bruk sprøytene, overføringskanylene og injeksjonskanylene kun én gang. Kast brukte kanylehetter, hetteglass, sprøyter og kanyler.**
- Hvis din forskrevne dose er større enn 2 ml, må du ha mer enn én subkutan injeksjon med Hemlibra. Kontakt helsepersonell for injeksjonsinstruksjoner.
- Du skal kun injisere Hemlibra under huden.

Oppbevaring av Hemlibra Hetteglass:

- Oppbevar hetteglasset i kjøleskap (2 °C til 8 °C). **Skal ikke** fryses.
- Oppbevar hetteglasset i originalesken for å beskytte legemidlet mot lys.
- Når det er tatt ut av kjøleskapet, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i romtemperatur (lavere enn 30 °C) i inntil 7 dager. Etter oppbevaring ved romtemperatur kan uåpnede hetteglass settes tilbake i kjøleskapet. Den totale tiden utenfor kjølig oppbevaring og ved romtemperatur skal ikke overstige 7 dager.
- Kast hetteglass som har vært oppbevart i romtemperatur i mer enn 7 dager eller har vært i temperaturer over 30 °C.
- Oppbevar hetteglass utilgjengelig for barn.
- Ta hetteglasset ut av kjøleskapet 15 minutter før bruk og la det nå romtemperatur (under 30 °C) før du forbereder en injeksjon.
- **Ikke** rist hetteglasset

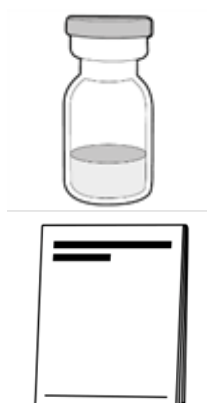
Oppbevaring av kanyler og sprøyter:

- Hold overføringskanylen, injeksjonskanylen og sprøyten tørr.
- Oppbevar overføringskanylen, injeksjonskanylen og sprøyten utilgjengelig for barn.

Kontroll av legemidlet og utstyret:

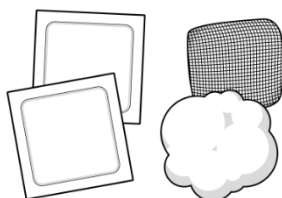
- Samle alt utstyret listet nedenfor for å forberede og sette injeksjonen.
- **Sjekk** utløpsdatoen på esken, etiketten på hetteglasset og utstyret listet opp nedenfor. **Ikke bruk** hvis utløpsdatoen er passert.
- **Ikke bruk** hetteglasset hvis:
 - legemidlet er uklart, tåkete eller farget.
 - legemidlet inneholder partikler.
 - hetten som dekker gummiproppen mangler.
- Undersøk utstyret for skade. Ikke bruk hvis det ser skadet ut eller hvis det har blitt mistet i bakken.
- Sett utstyret på en ren, godt opplyst arbeidsflate.

Inkludert i esken:



- **Hetteglass med legemidlet**
- **Hemlibra bruksanvisning**

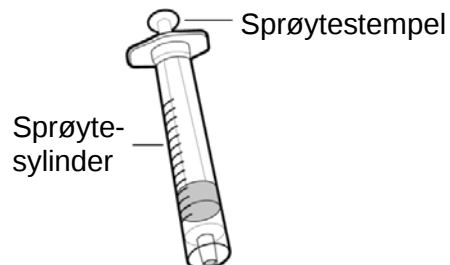
Ikke inkludert i esken:



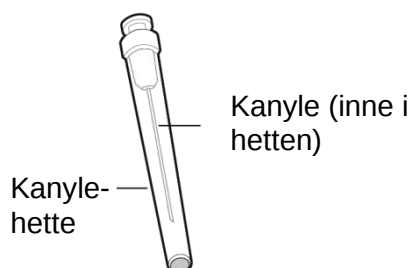
- **Spritserviett**

Merk: Hvis du må bruke mer enn 1 hetteglass for å injisere din forskrevne dose, må du bruke en ny spritserviett for hvert hetteglass

- **Gasbind**
- **Bomullsdott**



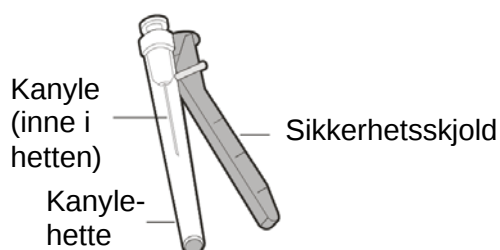
- **Sprøyte**
- For injeksjonsvolum opptil 1 ml, bruk en **sprøyte på 1 ml**.
- For injeksjonsvolum mellom 1 ml og 2 ml, bruk en **sprøyte på 2 ml eller 3 ml**.
- **Merk: Ikke bruk 2 eller 3 ml sprøyter for doser opptil 1 ml.**



- **18 G overføringskanyle med 5 mikrometer filter**

Merk: Hvis du må bruke mer enn 1 hetteglass for å injisere din forskrevne dose, må du bruke en ny overføringskanyle for hvert hetteglass.

- **Ikke** bruk overføringskanylen for å injisere legemidlet.

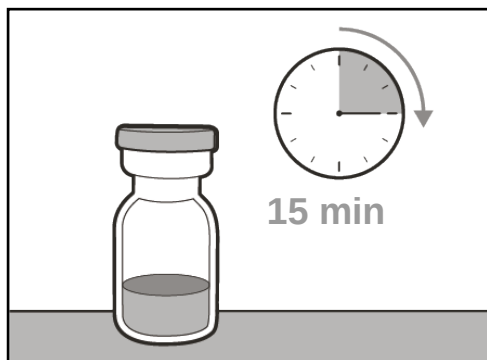


- Injeksjonskanyle med sikkerhetsskjold (brukes til å injisere legemidlet)
- **Ikke** bruk injeksjonskanylen for å trekke opp legemiddel fra hetteglass.



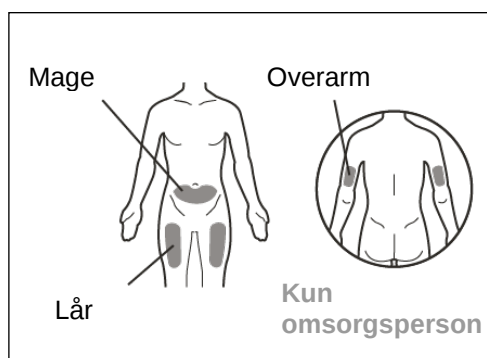
- **Kanylebøtte**

Klargjøring:



- Før bruk, la hetteglasset/hetteglassene nå romtemperatur i omtrent 15 minutter på en ren, flat overflate som er skjermet fra direkte sollys.
- **Ikke** prøv å varme opp hetteglasset på noen annen måte.
- **Vask hendene** godt med såpe og vann.

Valg og forberedelse av injeksjonssted:



- Rengjør det valgte injeksjonsstedet med en spritserviett.
- La huden tørke i omtrent 10 sekunder.
- **Ikke** ta på, vift eller blås på det rengjorte området før injeksjonen.

Til injeksjon kan du bruke:

- Låret (fremside og midten).
- Mageområdet, unntatt 5 cm rundt navlen.
- Yttersiden av overarmen (kun dersom en omsorgsperson gir injeksjonen).
- Du bør bruke et forskjellig injeksjonssted for hver injeksjon, som er minst 2,5 cm unna området du har brukt ved tidligere injeksjon.
- **Ikke** injiser i områder som kan bli irritert av et belte eller bukselinningen.
- **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller skadet.

Klargjøring av sprøyten for injeksjon:

- Når sprøyten er fylt med legemidlet, må injeksjonen gis umiddelbart.
- Når kanylehetten på injeksjonskanylen er fjernet, må legemidlet i sprøyten injiseres under huden innen 5 minutter.
- **Ikke** berør eller plasser eksponerte kanyler på en overflate når kanylehetten er fjernet.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis kanylen kommer i kontakt med noen overflate.

Viktig informasjon etter injeksjonen:

- Hvis du ser bløddråper på injeksjonsstedet, kan du legge press med en steril bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet i minst 10 sekunder til blødningen stopper.
- Hvis du får et blåmerke (et lite område med blødning under huden), kan du trykke en ispose lett på stedet. Hvis blødningen ikke stopper, ta kontakt med helsepersonell.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet etter injeksjon.

Kassering av legemiddel og utstyr:

Viktig: Oppbevar alltid kanylebøtten utilgjengelig for barn.

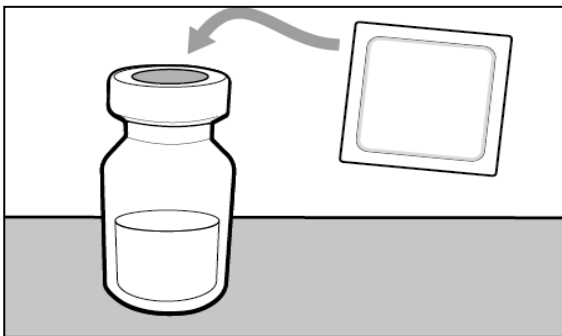
- **Kast brukte kanylehetter, hetteglass, kanyler og sprøyter i en kanylebøtte.** Legg brukte kanyler og sprøyter i en kanylebøtte umiddelbart etter bruk. **Ikke** kast løse kanylehetter, hetteglass, kanyler eller sprøyter i husholdningsavfallet.
- Hvis du ikke har en kanylebøtte, kan du bruke en beholder som:
 - er laget av tykk plast.
 - kan lukkes med et tett, punkteringssikkert lokk som forhindrer at skarpe gjenstander faller ut.
 - står oppreist og stabilt under bruk.
 - er lekkasjesikker.
 - er passende merket for å varsle om farlig avfall inne i beholderen.
- Når kanylebøtten er nesten full, må du følge de lokale retningslinjene for riktig måte å kaste kanylebøtten.
- **Ikke kast** kanylebøtten i husholdningsavfallet med mindre de lokale retningslinjene tillater dette. **Ikke** resirkuler kanylebøtten.

1. TILBEREDNING

Steg 1. Fjern hetten og rengjør gummiproppen

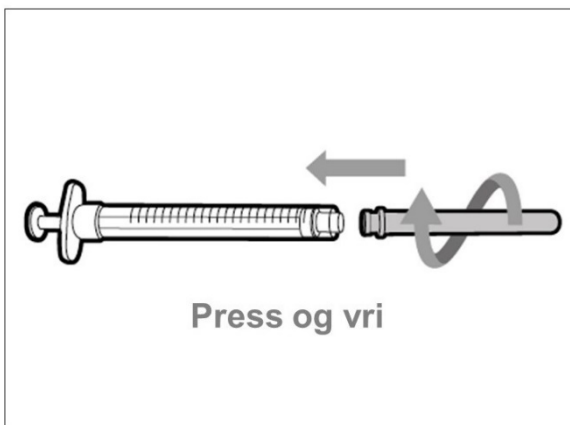


- Ta av hetten fra hetteglasset.
- Kast hetten(e) i kanylebøtten.

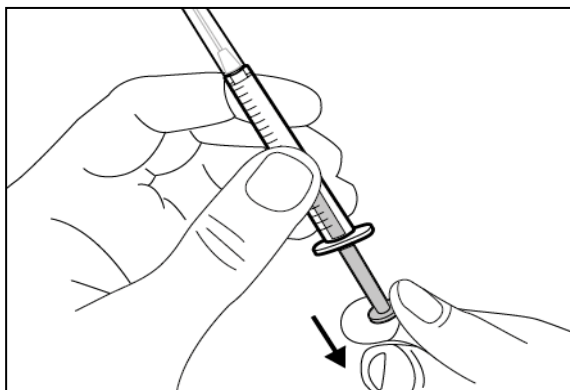


- Rengjør gummiproppen på hetteglasset med en spritserviett.

Steg 2. Fest overføringskanylen med filter til sprøyten

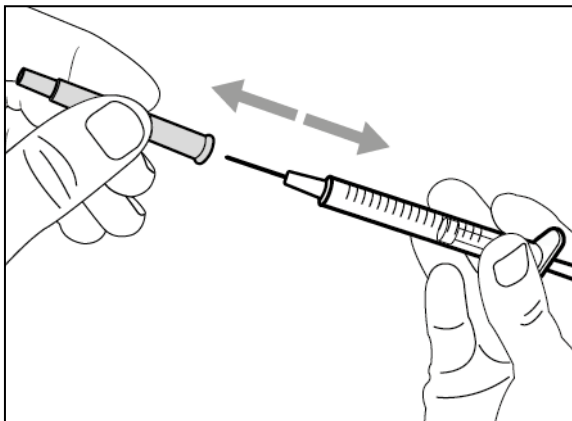


- **Press og vri overføringskanylen med filter med klokken** inntil den er godt festet til sprøyten.



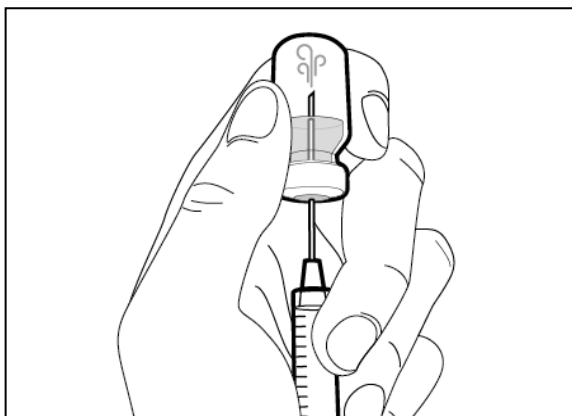
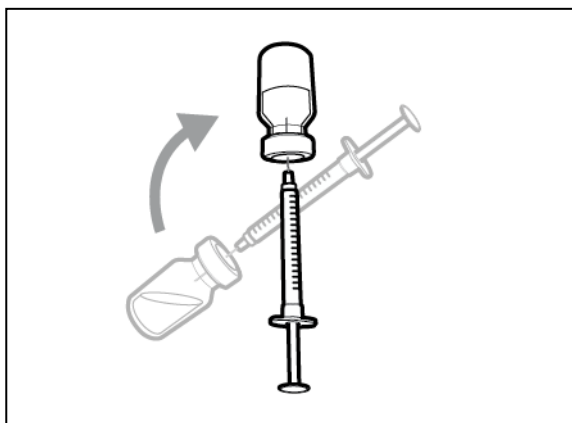
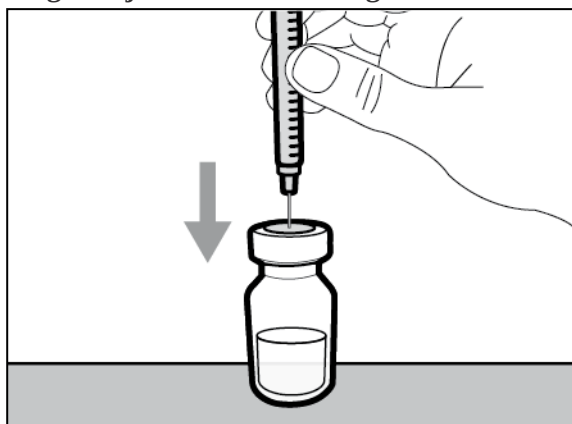
- Dra sprøytestempelet langsomt tilbake og fyll sprøyten med det volumet luft som tilsvarer din forskrevne dose.

Steg 3. Fjern kanylehetten fra overføringskanylen



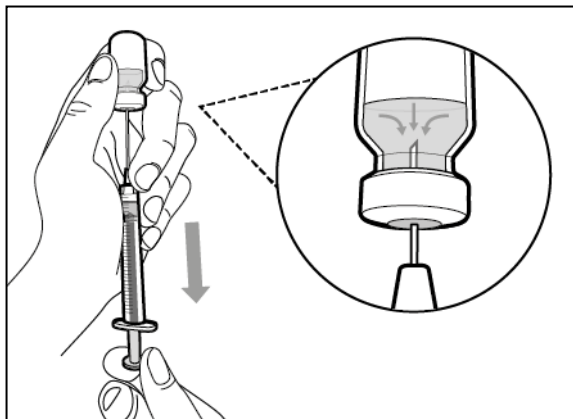
- Hold på sprøytesylinderen med overføringskanylen vendt opp.
- Dra forsiktig kanylehetten rett av overføringskanylen i retning vekk fra kroppen din. **Ikke kast kanylehetten. Legg kanylehetten ned på en ren og flat overflate.** Kanylehetten skal festes tilbake på overføringskanylen etter at legemidlet er trukket opp.
- **Ikke ta på** kanylespissen eller plasser den på en overflate etter at kanylehetten har blitt fjernet.

Steg 4. Injiser luft inn i hetteglasset



- Plasser hetteglasset på en flat overflate. Sett inn overføringskanylen og sprøyten loddrett i midten av hetteglassets gummipropp.
- Behold kanylen i hetteglasset og vend hetteglasset opp ned.
- Med kanylen pekende oppover, press inn sprøytestempelet for å sprøyte inn luften fra sprøyten **over legemidlet.**
- Hold fingeren din presset ned på sprøytestempelet.
- **Ikke** sprøyt inn luft i legemidlet, da dette kan skape luftbobler eller skum i legemidlet.

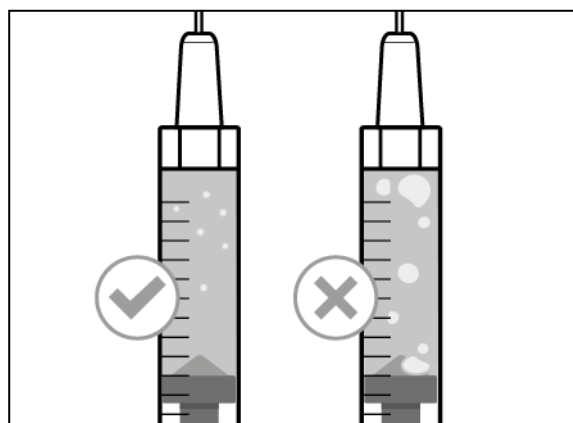
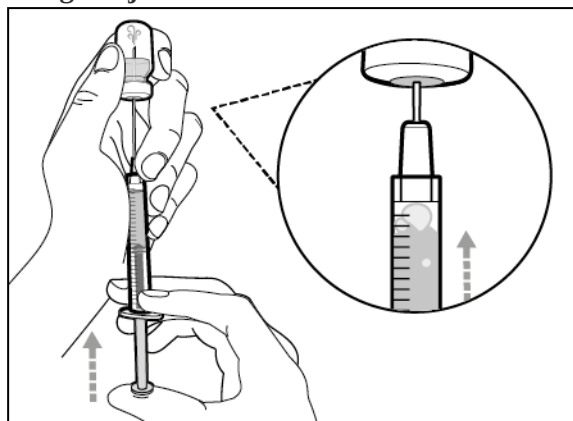
Steg 5. Overfør legemidlet til sprøyten



- Dra kanylespissen nedover slik at den er **innenfor legemidlet**.
- Med sprøyten pekende oppover, trekk stempelet langsomt tilbake for å **fylle sprøyten** med mer enn mengden **legemiddel** som trengs for din forskrevne dose.
- **Hold stempelet godt** for å sikre at det ikke trekker inn igjen.
- Pass på at du ikke trekker sprøytestempelet ut av sprøyten.

Viktig: Dersom din forskrevne dose er på større mengde Hemlibra enn i hetteglasset, **trekk opp alt legemidlet** og les nå videre på avsnittet «**Kombinere hetteglass**».

Steg 6. Fjern luftbobler



- Behold kanylen i hetteglasset og sjekk sprøyten for større luftbobler. Store luftbobler kan lede til at dosen din blir mindre.
- **Fjern større luftbobler** ved å **dunke** forsiktig på sprøytesylindren med fingrene dine inntil luftboblene stiger mot toppen av sprøyten. Før kanylespissen lengre inn i hetteglasset til den er **over legemidlet** og press forsiktig luftboblene ut av sprøyten med sprøytestempelet.
- Hvis legemiddelmengden inni sprøyten nå er på eller under din forskrevne dose, flytt kanyletuppen tilbake slik at den er **innenfor legemidlet** og **dra sprøytestempelet** langsomt tilbake inntil du har **mer** legemiddel enn din **forskrevne dose**.
- Pass på at du ikke trekker sprøytestempelet ut av sprøyten.
- Gjenta stegene over inntil du har fjernet alle større luftbobler.

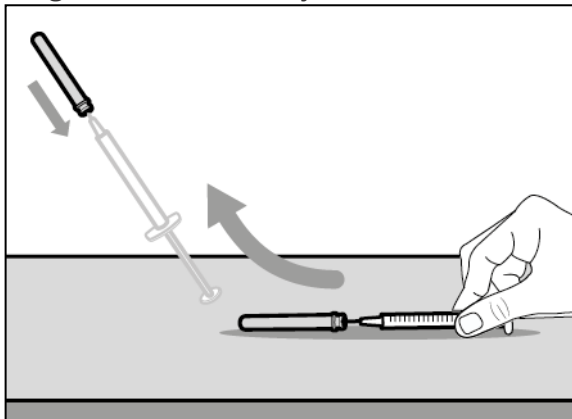
Merk: Sørg for at du har nok legemiddel i sprøyten for å nå dosen din før du går videre til neste steg. Hvis du ikke klarer å nå alt innholdet i hetteglasset, vend hetteglasset riktig vei slik at du kan trekke opp resterende mengde legemiddel.



Ikke bruk overføringskanylen til injisering av legemidlet, da dette kan lede til smerte og blødning.

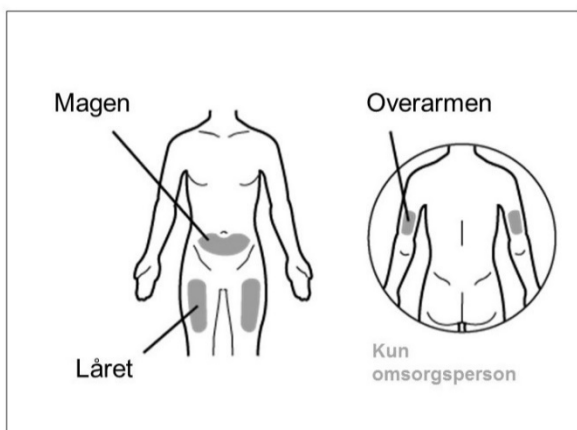
2. INJEKSJON

Steg 7. Fest tilbake kanylehetten



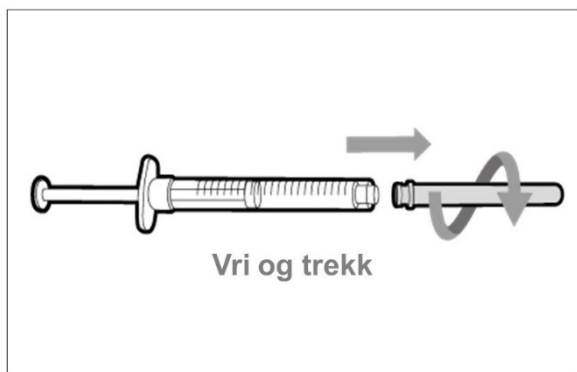
- Trekk ut overføringskanylen og sprøyten fra hetteglasset.
- **Ved bruk av én hånd, sett** overføringskanylen inn i kanylehetten og **skyv oppover** for å dekke til kanylen.
- Straks kanylen er dekket, press kanylehetten mot sprøyten inntil den er festet. Bruk **én hånd** for å forhindre at du skader deg selv på kanylen.

Steg 8. Rengjør injeksjonsstedet



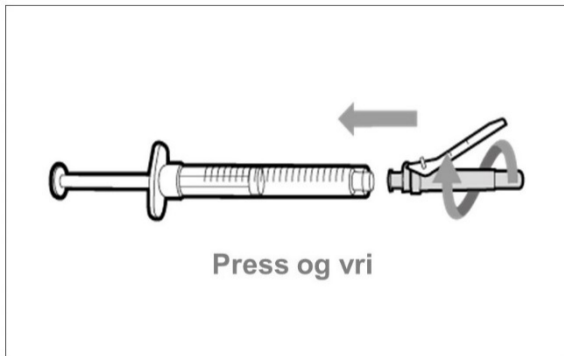
- Velg injeksjonssted og **rengjør** det med en spritserviett.

Steg 9. Fjern den brukte overføringskanylen fra sprøyten



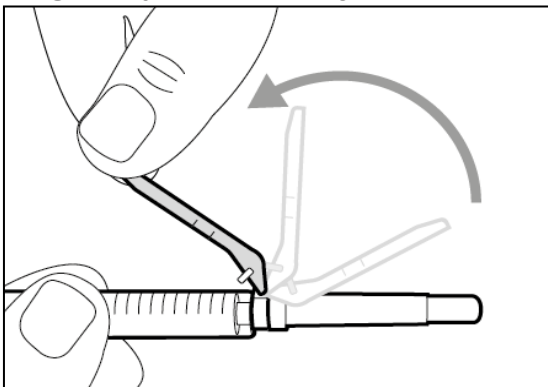
- Fjern den brukte overføringskanylen fra sprøyten ved å vri den mot klokken og trekke forsiktig.
- Kast den brukte overføringskanylen i kanylebøtten.

Steg 10. Fest injeksjonskanylen til sprøyten



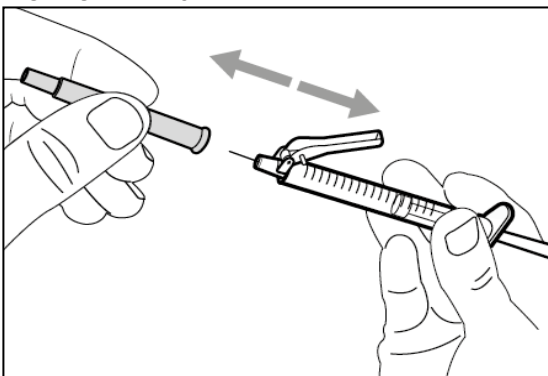
- Press og vri injeksjonskanylen med klokken på sprøyten inntil den er godt festet.

Steg 11. Flytt sikkerhetsskjoldet



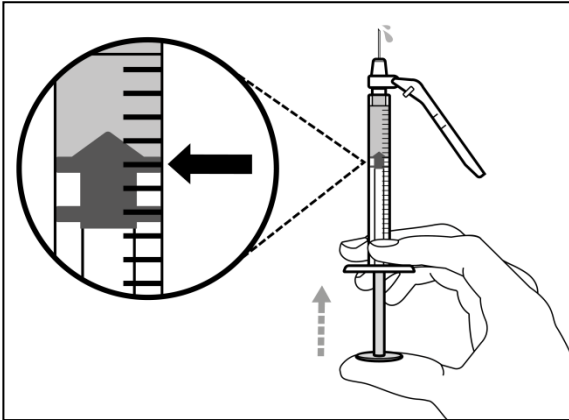
- Flytt sikkerhetsskjoldet vekk fra kanylen og **mot** sprøytesylindren.

Steg 12. Fjern kanylehetten fra injeksjonskanylen



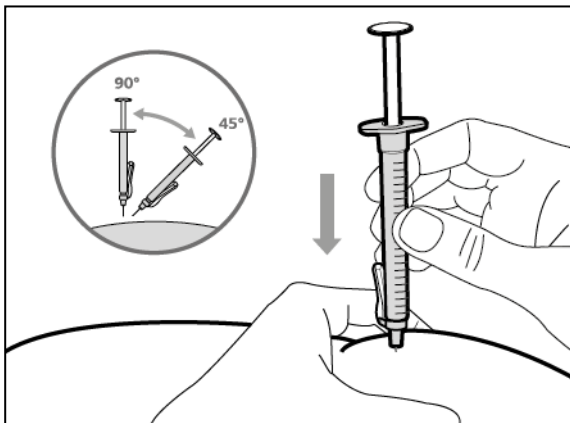
- Dra kanylehetten **forsiktig rett av** sprøyten.
- Kast kanylehetten i kanylebøtten.
- Ikke berør kanylespissen eller la den berøre noen overflater.
- Etter at kanylehetten er blitt fjernet fra injeksjonskanylen, må legemidlet i sprøyten injiseres innen 5 minutter.

Steg 13. Juster sprøytetempelet til forskrevet dose



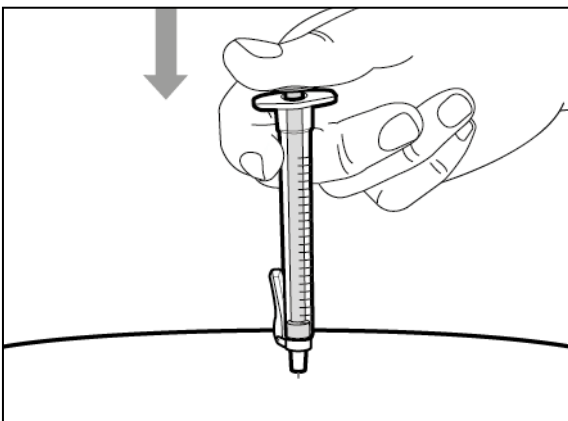
- Hold sprøyten med kanylen pekende oppover og press forsiktig sprøytetempelet til din forskrevne dose.
- **Kontroller dosen** og sørg for at den øverste kanten av sprøytetempelet er på linje med merket på sprøyten for din forskrevne dose.

Steg 14. Subkutan (under huden) injeksjon



- Klyp det valgte injeksjonsstedet og sett kanylen helt inn i en **vinkel på 45° til 90°** med en rask og bestemt bevegelse. **Ikke** hold eller press sprøytetempelet mens du setter inn kanylen.
- Hold sprøyten stilling og slipp det sammenklemt injeksjonsstedet.

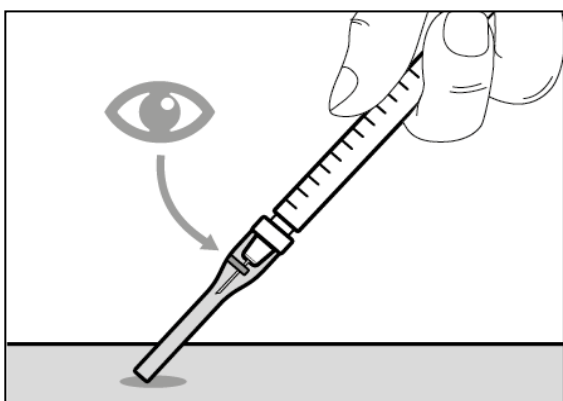
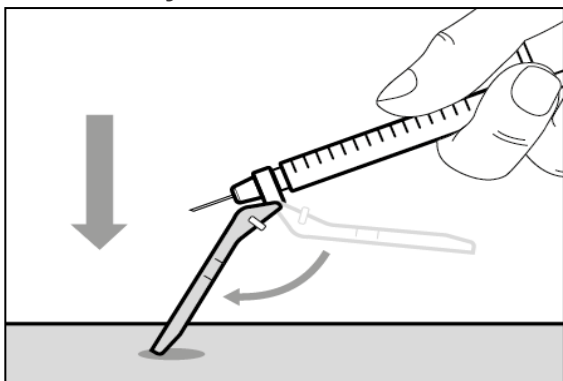
Steg 15. Injiser legemidlet



- Injiser langsomt alt legemidlet ved å forsiktig dytte sprøytetempelet helt ned.
- Fjern kanylen og sprøyten fra injeksjonsstedet i samme vinkel som de ble satt inn.

3. KASSERING

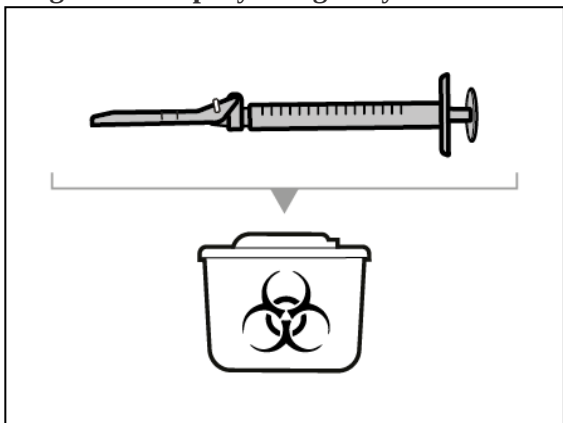
Steg 16. Dekk til kanylen med sikkerhetsskjoldet



- Flytt sikkerhetsskjoldet 90° fremover, vekk fra sprøytesylindren.
- **Med sprøyten holdt i én hånd, press sikkerhetsskjoldet ned** mot en flat overflate i en bestemt og rask bevegelse inntil du hører et «klikk».

- Hvis du ikke hører et klikk, sjekk om kanylen er fullstendig dekket av sikkerhetsskjoldet.
- Hold til enhver tid fingrene dine bak sikkerhetsskjoldet og vekk fra kanylen.
- **Ikke koble fra** injeksjonskanylen.

Steg 17. Kast sprøyten og kanylen

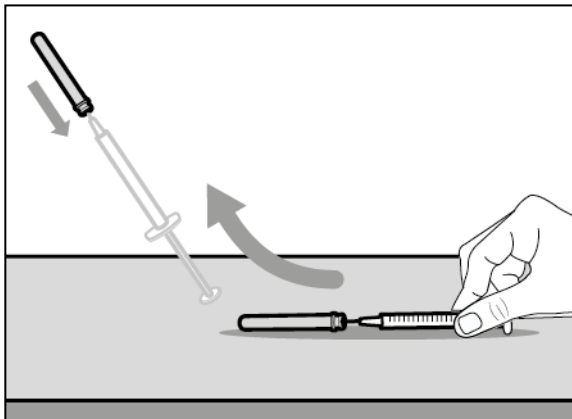


- Legg dine brukte kanyler og sprøyter i kanylebøtten straks etter bruk. For ytterligere informasjon, se avsnittet «Kassering av legemidler og utstyr».
- **Ikke** prøv å fjerne brukte injeksjonskanyler fra brukte sprøyter.
- **Ikke sett tilbake** kanyleheten på injeksjonskanylen.
- **Viktig:** Hold alltid kanylebøtten utilgjengelig for barn.
- Kast alle brukte kanylehetter, hetteglass, kanyler og sprøyter i kanylebøtten.

Kombinere hetteglass

Hvis du trenger å bruke mer enn 1 hetteglass for å nå din forskrevne dose, følg disse stegene etter at du har trukket opp legemidlet fra det første hetteglasset som beskrevet i steg 5. Du må bruke en ny overføringskanyle for hvert hetteglass.

Steg A. Fest tilbake kanylehetten



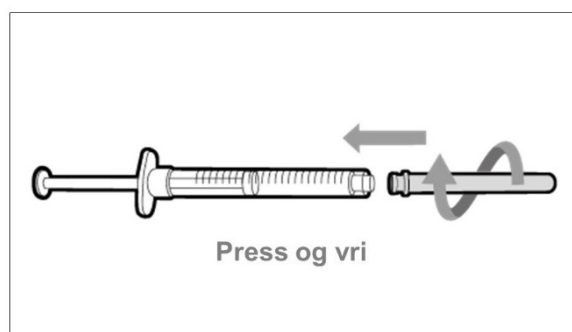
- Fjern sprøyten og overføringskanylen fra hetteglasset.
- **Ved bruk av én hånd**, sett overføringskanylen inn i kanylehetten og **skyv oppover** for å dekke til kanylen.
- Straks kanylen er dekket, press kanylehetten mot sprøyten inntil den er festet. Bruk **én hånd** for å forhindre at du skader deg selv på kanylen.

Steg B. Fjern den brukte overføringskanylen fra sprøyten



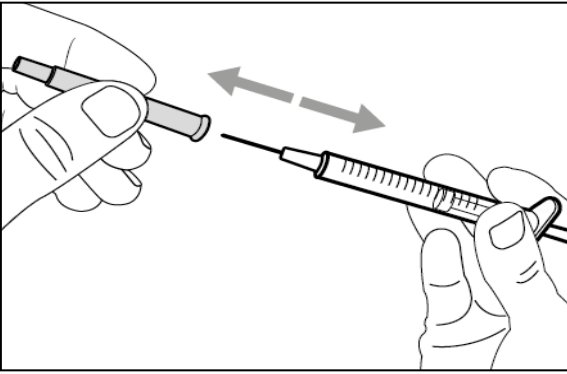
- Fjern den brukte overføringskanylen fra sprøyten ved å vri den mot klokken og trekke forsiktig.
- Kast den brukte overføringskanylen i kanylebøtten.

Steg C. Fest en ny overføringskanyle med filter til sprøyten



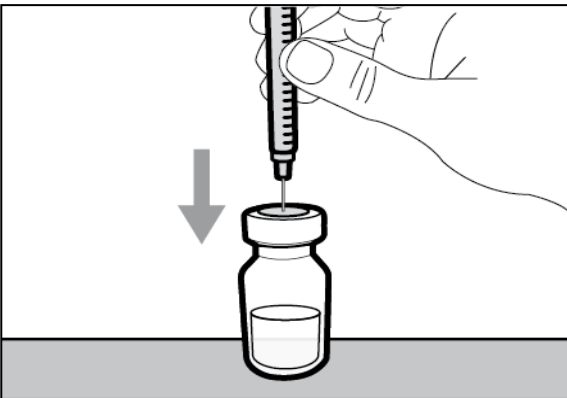
- Press og vri en ny overføringskanyle med klokken inntil den er godt festet til den samme sprøyten.
- Dra sprøytstempelet langsomt tilbake og fyll sprøyten med litt luft.

Steg D. Fjern kanylehetten fra overføringskanylen

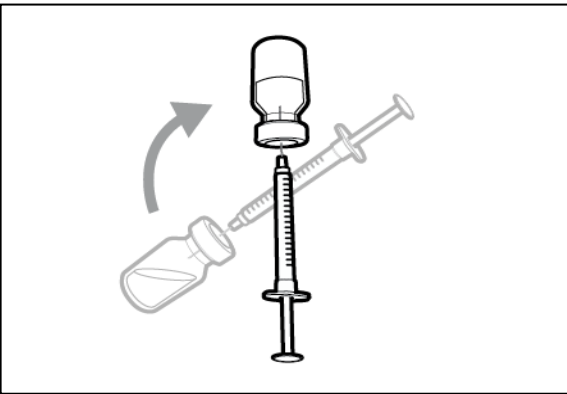


- Hold på sprøytesylindren med overføringskanylen vendt opp.
- Dra forsiktig kanylehetten rett av overføringskanylen i retning vekk fra kroppen din. **Ikke kast kanylehetten.** Kanylehetten skal festes tilbake på overføringskanylen etter at legemidlet er overført.
- **Ikke ta på** kanylespissen.

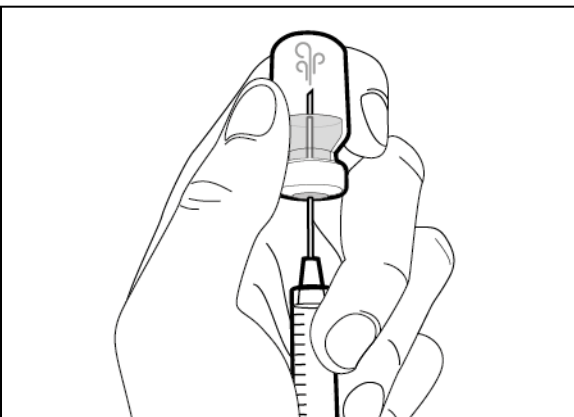
Steg E. Injiser luft inn i hetteglasset



- Plasser det nye hetteglasset på en flat overflate. Sett inn den nye overføringskanylen og sprøyten loddrett i **midten** av hetteglassets gummipropp.

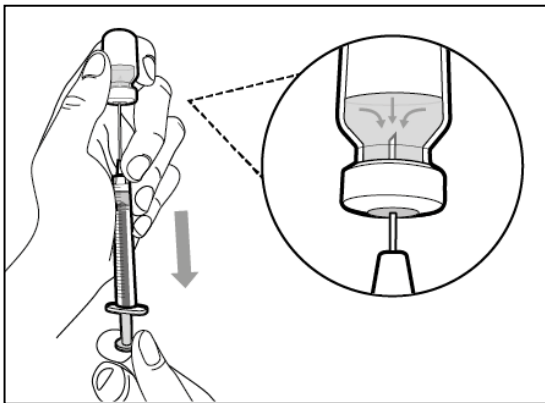


- Behold kanylen i hetteglasset og vend hetteglasset opp ned.



- Med kanylen pekende oppover, injiser luften fra sprøyten **over legemidlet.**
- Hold fingeren din presset ned på sprøytetempet.
- **Ikke** sprøyt inn luft i legemidlet, da dette kan skape luftbobler eller skum i legemidlet.

Steg F. Overfør legemidlet til sprøyten



- Dra kanylespissen nedover slik at den er **innenfor legemidlet**.
- Med sprøyten pekende oppover, trekk stempelet langsomt tilbake for å **fylle sprøyten med** mer enn mengden **legemiddel** som trengs for din forskrevne dose.
- **Hold stempelet godt** for å sikre at det ikke trekker inn igjen.
- Pass på at du ikke trekker sprøytstempelet ut av sprøyten.

Merk: Sørg for at du har nok legemiddel i sprøyten for å nå dosen din før du går videre til de neste stegene. Hvis du ikke klarer å nå alt innholdet i hetteglasset, vend hetteglasset riktig vei slik at du kan trekke opp resterende mengde legemiddel.

 **Ikke** bruk overføringskanylen til injisering av legemidlet, da dette kan lede til smerte og blødning.

Gjenta steg A til F for hvert ekstra hetteglass til du har mer enn mengden legemiddel som trengs for den forskrevne dosen. Straks du når dette, behold overføringskanylen inni hetteglasset og gå tilbake til Steg 6 «Fjern luftbobler». Fortsett med de gjenstående stegene.

Hetteglassadapter med filter
Alternativ
(for overføring av legemiddel fra hetteglass til sprøyte)



Bruksanvisning
Hemlibra
Injeksjon
Endose hetteglass

Du må lese, forstå og følge bruksanvisningen før du injiserer Hemlibra. Helsepersonell bør vise deg hvordan du forbereder, måler og injiserer Hemlibra riktig før du bruker den for første gang. Spør helsepersonell hvis du har spørsmål.

Viktig informasjon:

Ikke bruk disse instruksjonene når du bruker en overføringskanyle for å trekke Hemlibra ut av hetteglasset. Disse instruksjonene er kun for bruk med hetteglassadapteren.

- **Ikke** injiser deg selv eller noen andre med mindre du har blitt vist hvordan du skal gjøre det av helsepersonell.
- Kontroller at navnet Hemlibra er på esken og etiketten på hetteglasset.
- Før du åpner hetteglasset, les etiketten på hetteglasset for å forsikre deg om at du har riktig legemiddelstyrke for å gi dosen som er foreskrevet for deg. Du må kanskje bruke mer enn 1 hetteglass for å gi deg selv riktig dose.
- Sjekk utløpsdatoen på esken og etiketten på hetteglasset. Skal **ikke** brukes hvis utløpsdatoen er passert.
- **Bruk hetteglasset kun én gang.** Etter at du har injisert dosen, kast eventuelt ubrukt Hemlibra som er igjen i hetteglasset. **Ikke** ta vare på ubrukt legemiddel i hetteglasset for senere bruk.
- **Bruk kun sprøyter, hetteglassadaptere og injeksjonskanyler som helsepersonell forskriver.**
- **Bruk sprøytene, hetteglassadapterne og injeksjonskanylene kun én gang. Kast alle brukte hetter, hetteglass, hetteglassadaptere, sprøyter og kanyler.**
- Hvis den forskrevne dosen er mer enn 2 ml, må du ha mer enn én subkutan injeksjon av Hemlibra; kontakt helsepersonell for injeksjonsinstruksjoner.
- Du skal kun injisere Hemlibra under huden.

Oppbevaring av Hemlibra hetteglass:

- Oppbevar hetteglasset i kjøleskap (2 °C til 8 °C). **Skal ikke** fryses.
- Oppbevar hetteglasset i den originale esken for å beskytte legemidlet mot lys.
- Når det er tatt ut av kjøleskapet, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i romtemperatur (lavere enn 30 °C) i inntil 7 dager. Etter oppbevaring ved romtemperatur kan uåpnede hetteglass settes tilbake i kjøleskapet. Den totale tiden utenfor kjølig oppbevaring og ved romtemperatur bør ikke overstige 7 dager.
- Kast hetteglass som har vært oppbevart i romtemperatur i mer enn 7 dager eller har vært i temperaturer over 30 °C.
- Oppbevar hetteglass utilgjengelig for barn.
- Ta hetteglasset ut av kjøleskapet 15 minutter før bruk og la det nå romtemperatur (under 30 °C) før du tilbereder en injeksjon.
- **Ikke** rist hetteglasset.

Oppbevaring av hetteglassadaptere, kanyler og sprøyter:

- Hold hetteglassadapteren, injeksjonskanylen og sprøyten tørre.
- Oppbevar hetteglassadapteren, injeksjonskanylen og sprøyten utilgjengelig for barn

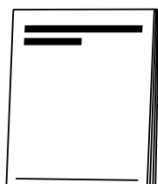
Kontroll av legemidlet og utstyret:

- Samle alt utstyret som er oppført nedenfor for å forberede og sette injeksjonen.
- **Sjekk** utløpsdatoen på esken, på etiketten på hetteglasset og på utstyret listet nedenfor. **Må ikke** brukes hvis utløpsdatoen er passert.
- **Ikke** bruk hetteglasset hvis:
 - legemidlet er uklart, tåkete eller farget.
 - legemidlet inneholder partikler.
 - hetten som dekker gummiproppen mangler.
- Undersøk utstyret for skade. **Ikke bruk** hvis det ser skadet ut eller hvis det har blitt mistet i bakken.
- Plasser utstyret på en ren, godt opplyst arbeidsflate.

Inkludert i esken:

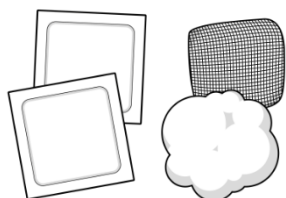


- **Hetteglass med legemidlet**



- **Hemlibra bruksanvisning**

Ikke inkludert i esken:



- **Spritservietter**

Merk: Hvis du må bruke mer enn 1 hetteglass for å injisere din forskrevne dose, må du bruke en ny spritserviett for hvert hetteglass.

- **Gasbind**
- **Bomullsdott**



- **Hetteglassadapter med filter** (For å sette på toppen av hetteglasset).

Merk: Brukes til å trekke ut legemiddel fra hetteglasset til sprøyten. Hvis du trenger å bruke mer enn 1 hetteglass for å injisere din forskrevne dose, må du bruke en ny hetteglassadapter for hvert hetteglass.

⚠ Ikke sett injeksjonskanylen inn i hetteglassadapteren.

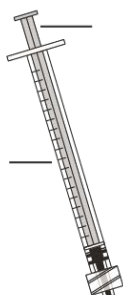
- **Sprøyte med stempel med lavt dødvolum (LDS)**

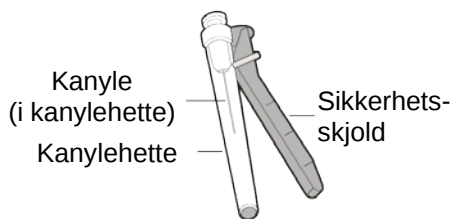
Viktig:

- For injeksjonsmengder på inntil 1 ml, bruk **1 ml LDS-sprøyte**
- For injeksjonsmengder på over 1 ml, bruk **2 eller 3 ml LDS-sprøyter.**

Merk: Ikke bruk 2 eller 3 ml LDS-sprøyter for doser opptil 1 ml.

Stempel



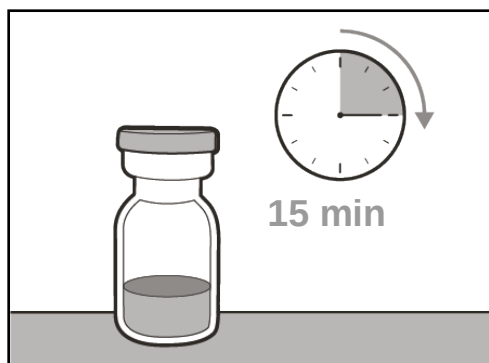


- Injeksjonskanyle med sikkerhetsskjold (brukes til å injisere legemidlet).
- **Ikke** sett injeksjonskanylen inn i hetteglassadapteren eller bruk injeksjonskanylen til å trekke ut legemiddel fra hetteglasset.

- **Kanylebøtte**

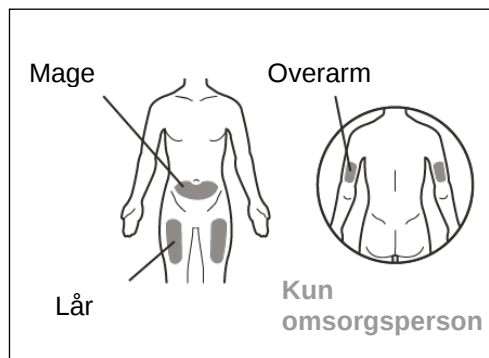


Klargjøring:



- Før bruk, la hetteglasset/hetteglassene nå romtemperatur i omtrent 15 minutter på en ren, flat overflate som er skjermet fra direkte sollys.
- **Ikke** prøv å varme opp hetteglasset på noen annen måte.
- **Vask hendene** godt med såpe og vann.

Valg og forberedelse av injeksjonssted:



- Rengjør det valgte injeksjonsstedet med en spritserviett.
- La huden tørke i omtrent 10 sekunder.
- **Ikke** ta på, vift eller blås på det rengjorte området før injeksjonen.

Til injeksjon kan du bruke:

- Låret (fremside og midten).
- Mageområdet, unntatt 5 cm rundt navlen.
- Yttersiden av overarmen (kun dersom en omsorgsperson gir injeksjonen).
- Du bør bruke forskjellig injeksjonssted for hver injeksjon, som er minst 2,5 cm unna områder du har brukt ved tidligere injeksjon.
- **Ikke** injiser i områder som kan bli irritert av et belte eller bukselinningen.
- **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller skadet.

Klargjøring av sprøyten for injeksjon:

- Når sprøyten er fylt med legemidlet, må injeksjonen gis umiddelbart.
- Når kanylehetten på injeksjonskanylen er fjernet, må legemidlet i sprøyten injiseres under huden innen 5 minutter.
- **Ikke** berør eller plasser eksponerte kanyler på en overflate når kanylehetten er fjernet.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis kanylen kommer i kontakt med noen overflate.

Viktig informasjon etter injeksjonen:

- Hvis du ser bloddråper på injeksjonsstedet, kan du legge press med en steril bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet i minst 10 sekunder til blødningen stopper.
- Hvis du får et blåmerke (et lite område med blødning under huden), kan du trykke en ispose lett på stedet. Hvis blødningen ikke stopper, ta kontakt med helsepersonell.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet etter injeksjon.

Kassering av legemiddel og utstyr:

Viktig: Oppbevar alltid kanylebøtten utilgjengelig for barn.

- **Kast brukte kanylehetter, hetteglass, hetteglassadaptere, kanyler og sprøyter i en kanylebøtte.**
- Legg brukte hetteglassadaptere, kanyler og sprøyter i en kanylebøtte umiddelbart etter bruk. **Ikke** kast løse kanylehetter, hetteglass, kanyler og sprøyter i husholdningsavfallet.

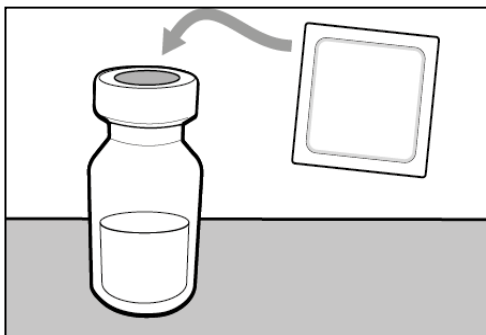
- Hvis du ikke har en kanylebøtte, kan du bruke en beholder som:
 - er laget av tykk plast.
 - kan lukkes med et tett, punkteringssikkert lokk som forhindrer at skarpe gjenstander faller ut.
 - står oppreist og stabilt under bruk.
 - er lekkasjesikker.
 - er passende merket for å varsle om farlig avfall inne i beholderen.
- Når kanylebøtten er nesten full, må du følge de lokale retningslinjene for riktig måte å kaste kanylebøtten.
- **Ikke** kast kanylebøtten i husholdningsavfallet med mindre lokale retningslinjer tillater det. **Ikke** resirkuler den brukte kanylebøtten.

1. TILBEREDNING

Steg 1. Fjern hetten og rengjør gummiroppen

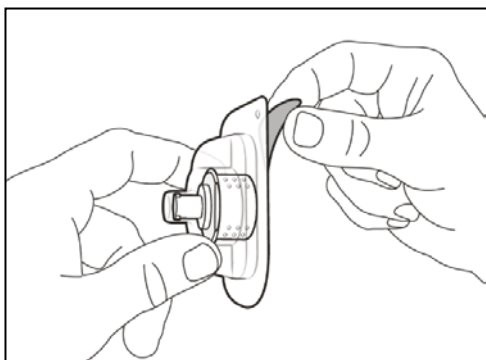


- Ta hetten av hetteglasset/hetteglassene.
- Kast hetten(e) i kanylebøtten.

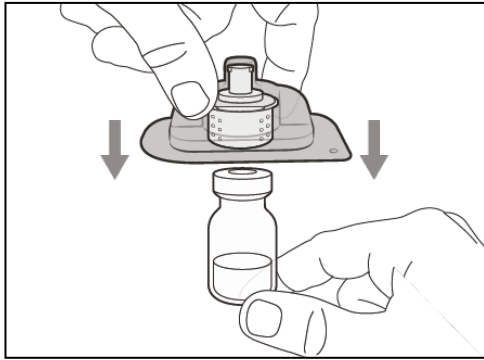


- Rengjør gummiroppen på hetteglasset med en spritserviett.

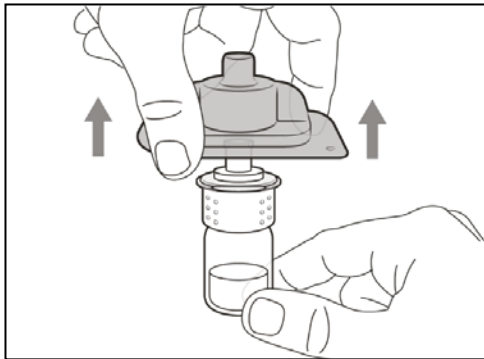
Steg 2. Sett hetteglassadapteren på hetteglasset



- Trekk av baksiden for å åpne blisterpakningen.
- ⚠ **Ikke** fjern hetteglassadapteren fra den gjennomsiktige plastblisterpakningen.

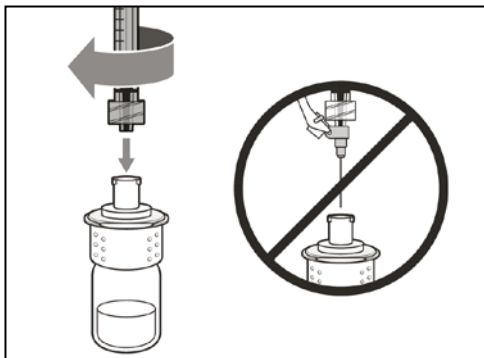


- Trykk plastblisterpakningen med hetteglassadapteren godt ned på hetteglasset til du hører et «klikk».



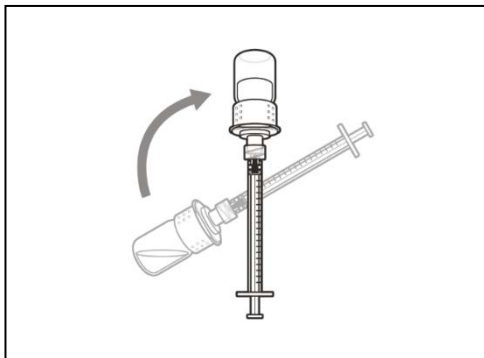
- Fjern og kast plastblisterpakningen.
- **Ikke** berør tuppen av hetteglassadapteren.

Steg 3. Koble sprøyten til hetteglassadapteren

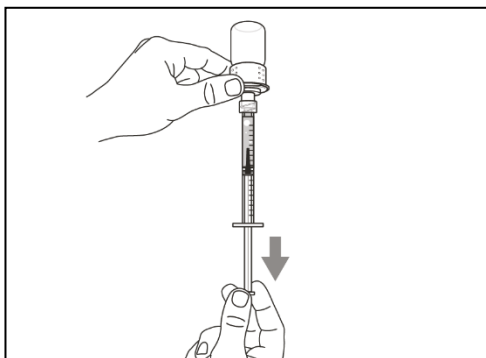


- Fjern sprøyteheten (hvis nødvendig).
- **Press og vri sprøyten med klokken** på hetteglassadapteren til den er helt festet.
- **Ikke** sett injeksjonskanylen inn i hetteglassadapteren.

Steg 4. Overfør legemidlet til sprøyten



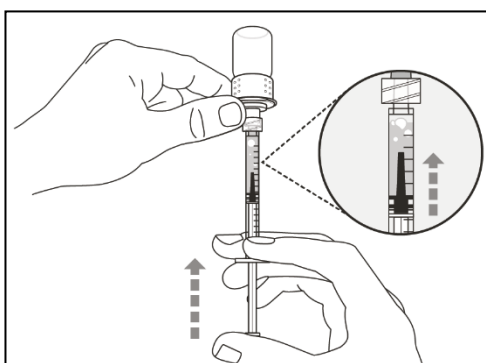
- Hold hetteglassadapteren festet til sprøyten og snu hetteglasset opp ned.



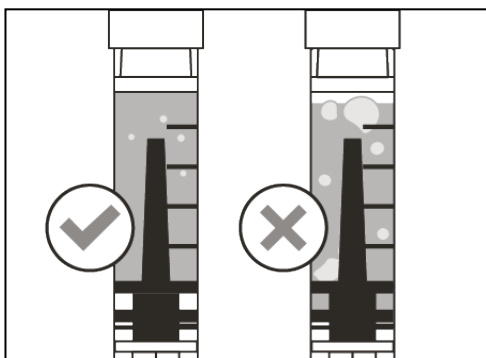
- Med sprøyten pekende oppover, trekk stempellet langsomt tilbake for å **fylle sprøyten med** mer enn mengden **legemiddel** som trengs for din forskrevne dose.
- **Hold stempellet godt** for å sikre at det ikke trekker inn igjen.
- Vær forsiktig så du ikke trekker stempellet ut av sprøyten.

Viktig: Hvis din forskrevne dose er mer enn mengden Hemlibra i hetteglasset, **trekk ut alt legemidlet** og gå til avsnittet “**Kombinere hetteglass**” nå.

Steg 5. Fjern luftbobler



- Hold hetteglasset festet til sprøyten og **sjekk sprøyten for større luftbobler**. Store luftbobler kan gjøre at dosen din blir mindre.

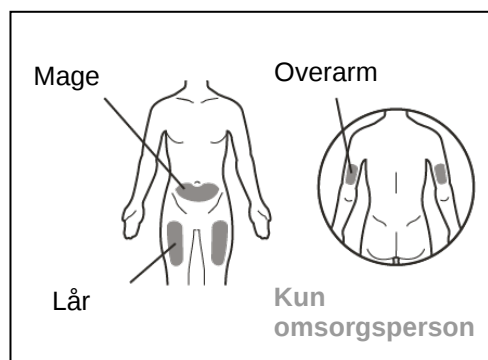


- **Fjern større luftbobler** ved å **dunke** forsiktig på sprøytesylindren med fingeren din inntil luftboblene stiger mot toppen av sprøyten. **Press langsomt** luftboblene ut av sprøyten med **sprøytstempellet**.
- Hvis legemiddelmengden inni sprøyten nå er på eller under din forskrevne dose, dra sprøytstempellet langsomt tilbake inntil du har **mer** legemiddel enn din **forskrevne dose**.
- Pass på at du ikke trekker sprøytstempellet ut av sprøyten.
- Gjenta stegene over inntil du har fjernet alle større luftbobler.

Merk: Sørg for at du har nok legemiddel i sprøyten til å fullføre dosen din før du går videre til neste steg.

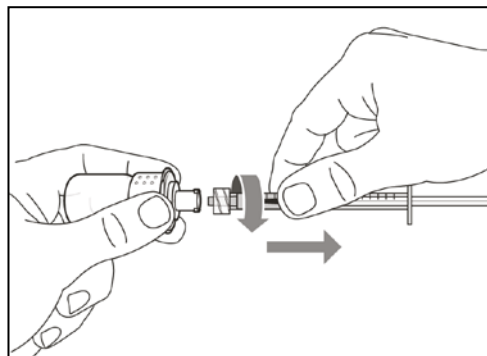
2. INJEKSJON

Steg 6. Rengjør injeksjonsstedet



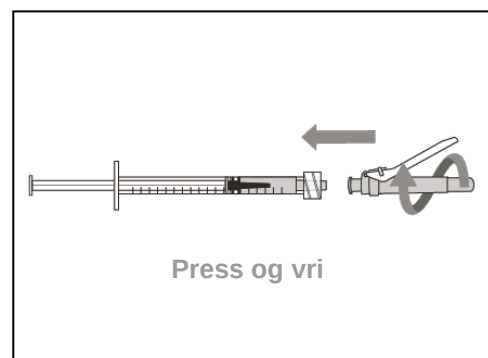
- Velg injeksjonssted og **rengjør** det med en spritserviett.

Steg 7. Fjern sprøyten fra hetteglassadapteren



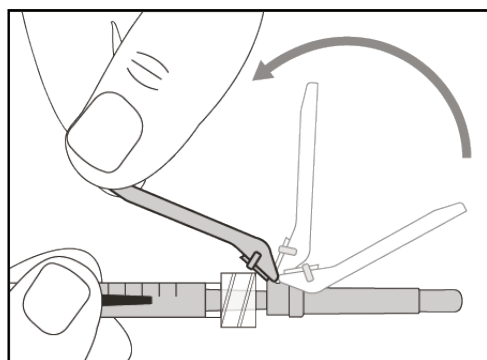
- Fjern sprøyten fra hetteglassadapteren ved å vri mot klokken og dra forsiktig.
- Kast det brukte hetteglasset/hetteglassadapteren i en kanylebøtte.

Steg 8. Fest injeksjonskanylen til sprøyten



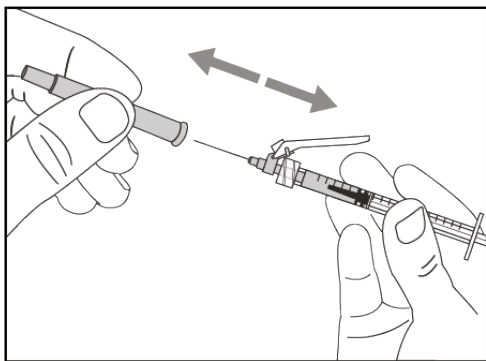
- Press og vri injeksjonskanylen med klokken på sprøyten inntil den er godt festet.
- **Ikke** sett injeksjonskanylen inn i hetteglassadapteren eller bruk injeksjonskanylen til å trekke ut legemiddel fra hetteglasset.

Steg 9. Flytt sikkerhetsskjoldet



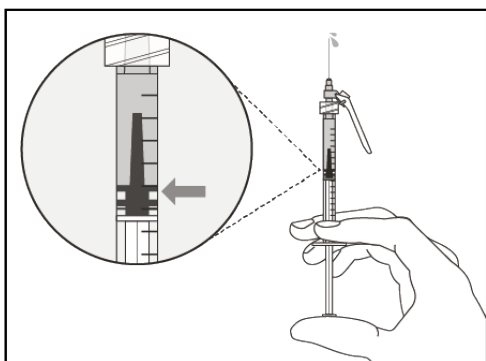
- Flytt sikkerhetsskjoldet vekk fra kanylen og **mot** sprøytesylindren.

Steg 10. Fjern hetten på injeksjonskanylen



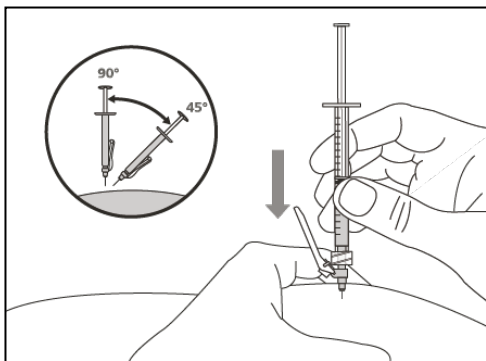
- Dra **forsiktig** kanylehetten **rett av** sprøyten.
- Kast kanylehetten i en kanylebøtte.
- **Ikke** berør kanylespissen eller la den komme i kontakt med noen overflater.
- Etter at kanylehetten er fjernet, må legemidlet i sprøyten injiseres innen 5 minutter.

Steg 11. Juster stempelet til forskrevet dose



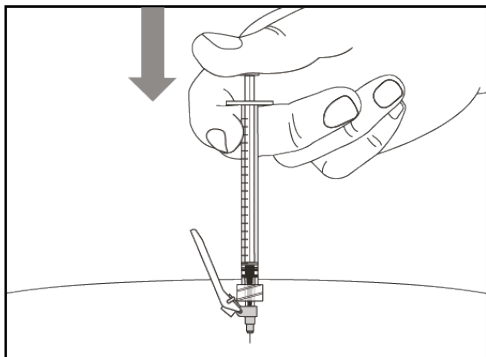
- Hold sprøyten med kanylen pekende opp og skyv stempelet langsomt til din forskrevne dose.
- **Kontroller dosen**, sørg for at den øverste kanten av stempelet er på linje med merket på sprøyten for din forskrevne dose.

Steg 12. Subkutan (under huden) injeksjon



- Klyp eller klem sammen det valgte injeksjonsstedet og sett kanylen helt inn med en **vinkel på 45° til 90°** med en rask og bestemt bevegelse. **Ikke** hold eller trykk på sprøytestempelet mens du setter inn kanylen.
- Hold sprøytens stilling og slipp det sammenklemte injeksjonsstedet.

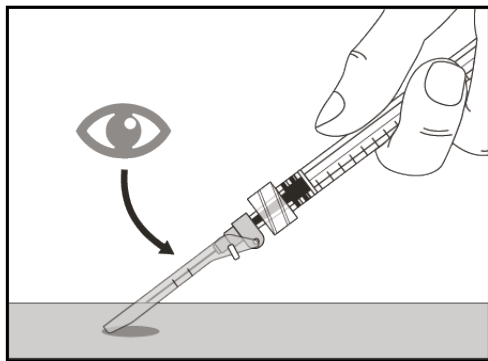
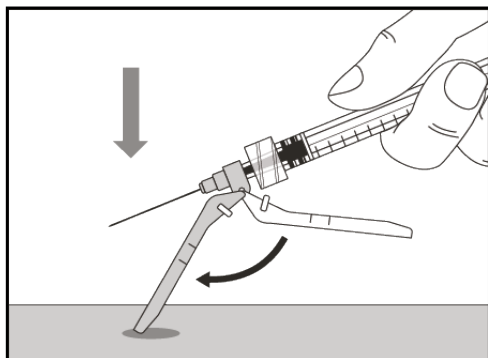
Steg 13. Injiser legemidlet



- Injiser langsomt alt legemidlet ved å forsiktig skyve sprøytestempelet helt ned.
- Fjern kanylen og sprøyten fra injeksjonsstedet i samme vinkel som de ble satt inn.

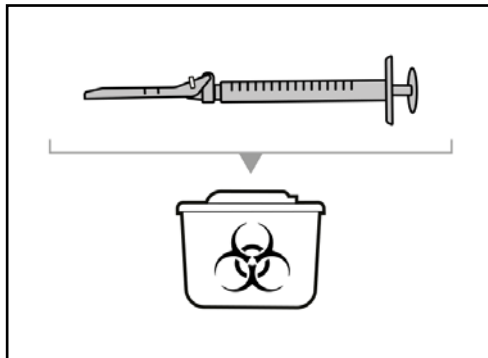
3. KASSERING

Steg 14. Dekk til kanylen med sikkerhetsskjoldet



- Flytt sikkerhetsskjoldet 90° fremover, vekk fra sprøytesylinderen.
- **Hold sprøyten med en hånd, press sikkerhetsskjoldet ned mot en flat overflate med en bestemt, rask bevegelse til du hører et "klikk".**
- Hvis du ikke hører et klikk, sjekk om kanylen er fullstendig dekket av sikkerhetsskjoldet.
- Hold fingrene dine bak sikkerhetsskjoldet og vekk fra kanylen til enhver tid.
- **Ikke** koble fra injeksjonskanylen.

Steg 15. Kast kanylen og sprøyten

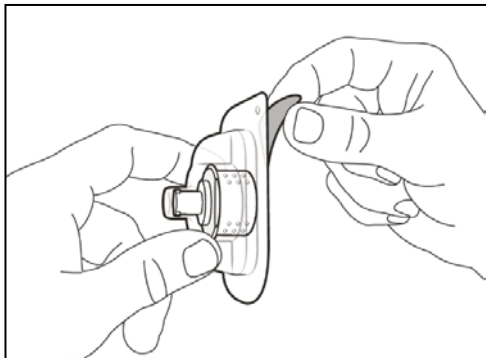


- Legg dine brukte kanyler og sprøyter i kanylebøtten straks etter bruk. For ytterligere informasjon, se avsnittet "Kassering av legemidler og utstyr".
- **Ikke** prøv å fjerne brukte injeksjonskanyler fra brukte sprøyter.
- **Ikke** sett tilbake kanylehetten på injeksjonskanylen.
- **Viktig:** Hold alltid kanylebøtten utilgjengelig for barn.
- Kast alle brukte kanylehetter, hetteglass, hetteglassadaptere, kanyler og sprøyter i kanylebøtten.

Kombinere hetteglass

Hvis du trenger å bruke mer enn 1 hetteglass for å komme til den foreskrevne dosen, følg disse stegene etter at du har trukket opp legemidlet fra det første hetteglasset som beskrevet i steg 4. Du må bruke en ny hetteglassadapter for hvert hetteglass.

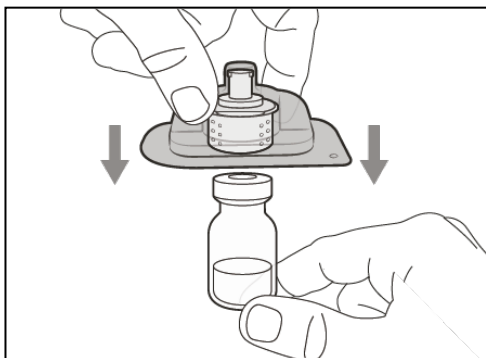
Steg A. Sett ny hetteglassadapter på nytt hetteglass



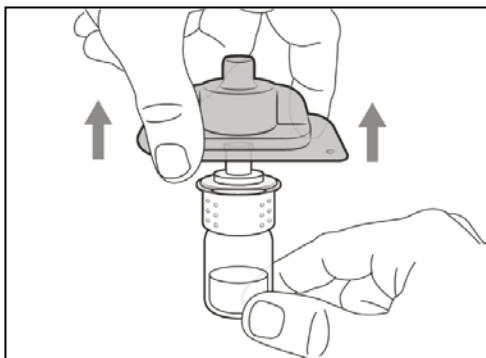
- Trekk av baksiden for å åpne blisterpakningen.



Ikke fjern hetteglassadapteren fra den gjennomsiktige plastblisterpakningen.

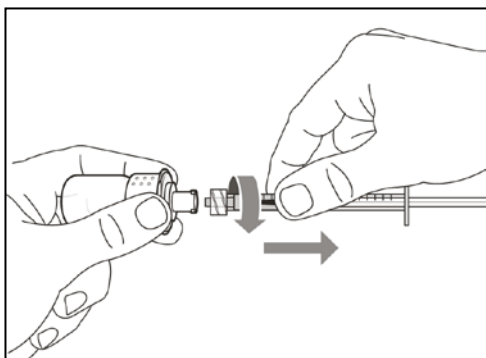


- Trykk plastblisterpakningen med hetteglassadapteren godt ned på det nye hetteglasset til du hører et «klikk».



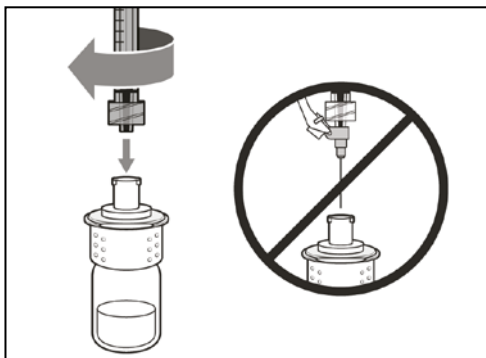
- Fjern og kast plastblisterpakningen.
- **Ikke** berør tuppen på hetteglassadapteren.

Steg B. Fjern sprøyten fra den brukte hetteglassadapteren



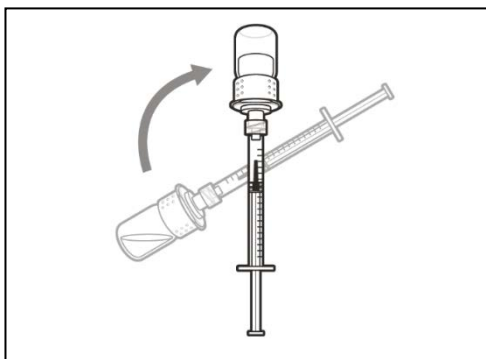
- Fjern sprøyten fra den brukte hetteglassadapteren ved å vri mot klokken og dra forsiktig.
- Kast brukt hetteglass/hetteglassadapter i en kanylebøtte.

Steg C. Koble sprøyten til ny hetteglassadapter

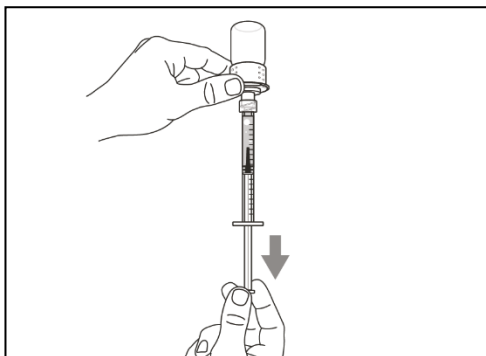


- Press og vri den samme sprøyten, med klokken, på den nye hetteglassadapteren til den er godt festet.

Steg D. Overfør legemidlet til sprøyten



- Hold hetteglassadapteren festet til sprøyten og snu hetteglasset opp ned.



- Med sprøyten pekende oppover, trekk stempelet langsomt tilbake for å **fylle sprøyten med** mer enn mengden **legemiddel** som trengs for din forskrevne dose.
- **Hold stempelet godt** for å sikre at det ikke trekker inn igjen.
- Vær forsiktig så du ikke trekker stempelet ut av sprøyten.

Merk: Sørg for at du har nok legemiddel i sprøyten til å nå dosen din før du går videre til de neste stegene.

Gjenta steg A til D for hvert ekstra hetteglass til du har mer enn mengden legemiddel som trengs for din forskrevne dose. Når du er ferdig, behold hetteglassadapteren på hetteglasset og gå tilbake til steg 5 “Fjern luftbobler”. Fortsett med de gjenværende stegene.