

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 30 mg emicizumab*

Varje injektionsflaska med 0,4 ml innehåller 12 mg emicizumab med en koncentration av 30 mg/ml.

Varje injektionsflaska med 1 ml innehåller 30 mg emicizumab med en koncentration av 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 150 mg emicizumab*

Varje injektionsflaska med 0,4 ml innehåller 60 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

Varje injektionsflaska med 0,7 ml innehåller 105 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

Varje injektionsflaska med 1 ml innehåller 150 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

Varje injektionsflaska med 2 ml innehåller 300 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

*Emicizumab är en humaniserad monoklonal modifierad immunoglobulin G4 (IgG4) antikropp producerad med rekombinant DNA-teknologi i ovarialceller från kinesisk hamster.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hemlibra är indicerat som förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII brist):

- med inhiberande antikroppar mot faktor VIII
- utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII som har:
 - svår sjukdom (FVIII < 1%)
 - moderat sjukdom (FVIII ≥ 1% och ≤ 5%) med allvarlig blödningsfenotyp.

Hemlibra kan användas hos alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningssjukdomar.

Dosering

Behandling (inklusive förebyggande behandling) med s.k. bypass-preparat (t.ex. aktiverat protrombinkomplexbeslutningskoncentrat [aPCC] och aktiverat rekombinant humant FVII [rFVIIa]) ska avslutas dagen innan behandling med Hemlibra påbörjas (se avsnitt 4.4).

Faktor VIII profylax kan fortsätta under de första 7 dagarnas behandling med Hemlibra.

Den rekommenderade dosen är 3 mg/kg kroppsvikt en gång per vecka under de första 4 veckorna (laddningsdos), följt av underhållsdosering från vecka 5 med antingen 1,5 mg/kg en gång per vecka, 3 mg/kg varannan vecka, eller 6 mg/kg var fjärde vecka, alla doser administreras som en subkutan injektion.

Laddningsdosen är densamma oavsett doseringsregim för underhållsdosen.

Underhållsdosens doseringsregim ska väljas baserat på läkarens och patientens/vårdgivarens preferenser av doseringsregim för att underlätta följsamhet.

Patientdosen (i mg) och volym (i ml) ska beräknas på följande sätt:

- Laddningsdos (3 mg/kg) en gång per vecka under de första 4 veckorna:
Patientens kroppsvikt (kg) x dosen (3 mg/kg) = total mängd (mg) av emicizumab som ska administreras
- Följt av en underhållsdos från vecka 5 med antingen 1,5 mg/kg en gång per vecka, 3 mg/kg varannan vecka eller 6 mg/kg var fjärde vecka:
Patientens kroppsvikt (kg) x dosen (1,5; 3 eller 6 mg/kg) = total mängd (mg) av emicizumab som ska administreras

Den totala volymen av Hemlibra som ska injiceras subkutant beräknas på följande sätt:

Total mängd (mg) av emicizumab som ska administreras ÷ injektionsflaskans koncentration (mg/ml) = total volym av Hemlibra (ml) som ska injiceras.

Olika Hemlibrakoncentrationer (30 mg/ml och 150 mg/ml) ska inte kombineras i samma spruta då den totala volymen som ska administreras förbereds.

En volym större än 2 ml per injektion ska inte administreras.

Exempel:

Patient som väger 16 kg, med en doseringsregim för underhållsbehandling på 1,5 mg/kg en gång per vecka:

- Exempel på laddningsdos (första 4 veckorna): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ emicizumab behövs för laddningsdosen.
- För att beräkna volymen som ska administreras, dela den beräknade dosen 48 mg med 150 mg/ml: $48 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera.
- Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.
- Exempel på underhållsdos (från vecka 5 och framåt): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ emicizumab behövs för underhållsdosen.

- För att beräkna volymen som ska administreras dela den beräknade dosen 24 mg med 30 mg/ml:
 $24 \text{ mg emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av 30 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera en gång per vecka.
- Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.

Patient som väger 40 kg, med en doseringsregim för underhållsbehandling på 3 mg/kg varannan vecka:

- Exempel på laddningsdos (första 4 veckorna): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumab behövs för laddningsdosen.
- För att beräkna volymen som ska administreras, dela den beräknade dosen 120 mg med 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera.
- Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.
- Exempel på underhållsdos (från vecka 5 och framåt): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumab behövs för underhållsdosen.
- För att beräkna volymen som ska administreras dela den beräknade dosen 120 mg med 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera varannan vecka.
- Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.

Patient som väger 60 kg med en doseringsregim för underhållsbehandling på 6 mg/kg var fjärde vecka:

- Exempel på laddningsdos (första 4 veckorna): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ emicizumab behövs för laddningsdosen.
- För att beräkna volymen som ska administreras dela den beräknade dosen 180 mg med 150 mg/ml: $180 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera
- Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.
- Exempel på underhållsdos (från vecka 5 och framåt): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ emicizumab behövs för underhållsdosen.
- För att beräkna volymen som ska administreras dela den beräknade dosen 360 mg med 150 mg/ml: $360 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera var fjärde vecka.
- Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.

Behandlingsduration

Hemlibra är avsett för profylaktisk långtidsbehandling.

Dosjusteringar under behandling

Dosjustering av Hemlibra rekommenderas inte.

Försenade eller missade doser

Om en patient missar sin schemalagda subkutana injektion av Hemlibra ska patienten instrueras att ta den missade dosen så snart som möjligt, fram till en dag före dagen för nästa schemalagda dos.

Patienten ska därefter administrera nästa dos på den vanliga schemalagda doseringsdagen. Patienten ska inte ta två doser under samma dag för att kompensera för en missad dos.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Ingen dosjustering är rekommenderad hos pediatrika patienter (se avsnitt 5.2). Det finns inga data för patienter yngre än 1 år.

Äldre

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter ≥ 65 års ålder (se avsnitt 5.1 och 5.2). Det finns inga data för patienter äldre än 77 år.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Dosjusteringar rekommenderas inte hos patienter med milt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns begränsat med data tillgängliga vid användning av Hemlibra hos patienter med måttligt nedsatt njur- och leverfunktion. Emicizumab har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Hantering i samband med kirurgi

Säkerhet och effekt av emicizumab har inte formellt utvärderats vid kirurgi. Patienter har genomgått kirurgiska ingrepp utan att avbryta profylax med emicizumab i kliniska studier.

Om bypass-preparat (t.ex. aPCC och rFVIIa) krävs perioperativt se doseringsanvisningar för dessa läkemedel i avsnitt 4.4. Om faktor VIII krävs i den perioperativa perioden, se avsnitt 4.5.

Vid monitorering av en patients underliggande hemostatiska aktivitet, se avsnitt 4.4 för att se vilka laborietester som inte påverkas av emicizumab.

Immunoleransinduktion (ITI)

Säkerhet och effekt av emicizumab hos patienter som genomgår immunoleransinduktion har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Hemlibra är enbart avsedd för subkutan användning och ska administreras genom användning av lämplig aseptisk teknik (se avsnitt 6.6).

Injektionen ska begränsas till de rekommenderade injektionsställena: magen, överarmens utsida och lårens utsidor (se avsnitt 5.2).

Administrering av Hemlibra subkutan injektion i överarmens utsida ska utföras av en vårdgivare eller hälso- och sjukvårdspersonal.

Att alternera injektionsställe kan hjälpa till att undvika eller minska förekomsten av reaktioner vid injektionsstället (se avsnitt 4.8). Hemlibra subkutan injektion ska inte administreras i områden där huden är röd, har blåmärken, är öm eller hård eller i områden där det finns födelsemärken eller ärr.

Under behandling med Hemlibra bör andra läkemedel för subkutan administrering företrädesvis injiceras på andra ställen av kroppen.

Administrering av patienten och/eller av vårdgivare

Hemlibra är avsett för användning under vägledning av hälso- och sjukvårdspersonal. Efter lämplig träning i subkutan injektionsteknik kan en patient själv injicera Hemlibra eller så kan patientens vårdgivare administrera det, om läkaren bedömer det lämpligt.

Läkaren och vårdgivaren ska bedöma lämpligheten i att barn självinjicerar Hemlibra. Självadministrering av barn under 7 års ålder rekommenderas dock inte.

Se avsnitt 6.6 och bipacksedeln för utförliga anvisningar om administreringen av Hemlibra.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska produktnamnet och tillverkningsbeteckningen på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Trombotisk mikroangiopati kopplad till Hemlibra och aPCC

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA) rapporterades från en klinisk studie hos patienter som fick Hemlibraprofylax samtidigt med en genomsnittlig kumulativ mängd av mer än 100 E/kg/24 timmar av aPCC under en tidsperiod av 24 timmar eller mer (se avsnitt 4.8). Behandling av TMA-händelser inkluderade understödande behandling med eller utan plasmaferes och hemodialys. Tecken på förbättring sågs inom en vecka efter att aPCC avslutats och Hemlibra avbrutits. Denna snabba förbättring är skild från det vanligare kliniska förlopp som observerat vid atypisk hemolytisk uremiskt syndrom och klassiska TMA-fall såsom trombotisk trombocytopen purpura (se avsnitt 4.8). En patient återupptog behandling med Hemlibra efter genomgången TMA och behandlades därefter utan säkerhetsproblem.

Patienter som får Hemlibraprofylax ska kontrolleras avseende utveckling av TMA när aPCC administreras. Läkaren ska omedelbart avsluta aPCC och avbryta behandling med Hemlibra om kliniska symtom och/eller laboratoriefynd överensstämmande med TMA inträffar och behandla så som är kliniskt indicerat. Läkare och patienter/vårdgivare ska, i varje enskilt fall, väga nyttan och riskerna av att återuppta Hemlibraprofylax efter att patienten fullständigt har återhämtat sig från TMA-episoden. I de fall ett bypass-preparat är indicerat hos en patient som får Hemlibraprofylax, se nedan för doseringsanvisningar av dessa läkemedel.

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med hög risk för TMA (t.ex. som tidigare haft TMA eller har ärftlighet för TMA) eller de som samtidigt får läkemedel kända för att utgöra en riskfaktor för utveckling av TMA (t.ex. ciklosporin, kinin, takrolimus).

Tromboembolism kopplad till Hemlibra och aPCC

Allvarliga trombotiska händelser rapporterades från en klinisk studie hos patienter som fick Hemlibraprofylax samtidigt med en genomsnittlig kumulativ mängd av mer än 100 E/kg/24 timmar av aktiverat protrombinkomplex-koncentrat (aPCC) under en tidsperiod av 24 timmar eller mer (se avsnitt 4.8). Inga fall krävde antikoagulationsbehandling. Efter att aPCC avslutats och Hemlibra avbrutits sågs tecken på förbättring och fullständig återhämtning inom en månad (se avsnitt 4.8). En patient återupptog behandling med Hemlibra efter genomgången trombotisk händelse och behandlades därefter utan säkerhetsproblem.

Patienter som får Hemlibraprofylax ska kontrolleras avseende utveckling av tromboembolism när aPCC administreras. Läkaren ska omedelbart avsluta aPCC och avbryta behandling med Hemlibra om kliniska symtom, bilddiagnostik och/eller laboratoriefynd överensstämmande med trombotiska händelser påvisas och behandla så som är kliniskt indicerat. Läkare och patienter/vårdgivare ska, i varje enskilt fall, väga nyttan och riskerna av att återuppta Hemlibraprofylax efter att patienten fullständigt har återhämtat sig från den trombotiska händelsen. I de fall ett bypass-preparat är indicerat hos en patient som får Hemlibraprofylax, se nedan för doseringsanvisningar av bypass-preparat.

Riktlinjer för användning av bypass-preparat hos patienter som får Hemlibraprofylax

Behandling med bypass-preparat ska avslutas dagen innan behandling med Hemlibra påbörjas.

Läkare bör diskutera och informera alla sina patienter/vårdgivare om den exakta dosen och doseringsschemat för bypass-preparat, vid samtidig användning av Hemlibra.

Hemlibra ökar patientens koagulationsförmåga. Den dos av bypass-preparat som krävs kan därför vara lägre än den som används utan Hemlibraprofylax. Användning och duration av behandling med bypass-preparat kommer att bero på området och omfattningen av blödningen och patientens kliniska tillstånd. Användning av aPCC ska undvikas om andra behandlingsmöjligheter/-alternativ finns tillgängliga. Om aPCC är indicerat hos en patient som får Hemlibraprofylax bör den initiala dosen inte överskrida 50 E/kg och laborativ monitorering rekommenderas (inklusive monitorering av njurfunktion, test av trombocyter och ytterligare tester avseende koagulation/trombos). Om blödningen inte kunnat kontrolleras med den initiala dosen av aPCC upp till 50 E/kg bör ytterligare aPCC-doser administreras under medicinsk vägledning/överinseende med hänsyn tagen till laborativ monitorering för diagnosticering av TMA eller tromboembolism och verifiering av blödning innan upprepad dosering sker. Den totala dosen aPCC bör inte överskrida 100 E/kg under de första 24 timmarna av behandlingen. Behandlande läkare måste noggrant väga risken för TMA och tromboembolism mot risken för blödning när behandling med aPCC utöver ett maximum av 100 E/kg under de första 24 timmarna övervägs.

I kliniska studier observerades inga fall av TMA eller trombotiska händelser vid användning av enbart rFVIIa hos patienter som fick Hemlibraprofylax.

Dessa doseringsanvisningar för bypass-preparat bör följas under minst 6 månader efter utsättande av Hemlibraprofylax (se avsnitt 5.2)

Immunogenicitet

Utveckling av neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar med minskande emicizumabkoncentrationer som leder till effektförlust har i mindre vanliga fall observerats i kliniska studier (se avsnitt 4.8 och 5.1). Patienter med kliniska tecken på effektförlust (t.ex. ökning av genombrottsblödningar) bör omgående utvärderas för att bedöma etiologi och andra behandlingsalternativ bör övervägas om neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar misstänks.

Effekter av emicizumab på koagulationstest

Emicizumab återställer tenase-kofaktoraktiviteten vid avsaknad aktiverad faktor VIII (FVIIIa). Laboratorietest av koagulationen som är baserade på intrinsic-systemet, inklusive aktiverad koagulationstid (ACT) och aktiverad partiell tromboplastintid (t.ex. aPTT) mäter den totala koagulationstiden inklusive tiden som krävs för aktivering av FVIII till FVIIIa av trombin. Sådana test baserade på intrinsic-systemet kommer att generera överdrivet förkortade koagulationstider för emicizumab, eftersom emicizumab inte kräver aktivering av trombin. Denna överdrivet förkortade koagulationstid kommer att störa alla enskilda faktoranalyser baserade på aPTT, såsom faktor VIII-analys baserad på koagulationstid (se avsnitt 4.4, tabell 1). Enskilda faktoranalyser som använder kromogena eller immunobaserade metoder påverkas dock inte av emicizumab och kan användas för

att bedöma koagulationsparametrar under behandling, med specifika överväganden för kromogena FVIII -aktivitetsanalyser enligt beskrivning nedan.

Kromogena FVIII-aktivitetsanalyser kan tillverkas av antingen humana eller bovina koagulationsproteiner. Analyser innehållande humana koagulationsfaktorer reagerar på emicizumab men kan överskatta den kliniska hemostatiska potentialen hos emicizumab. Däremot är analyser som innehåller bovina koagulationsfaktorer okänsliga för emicizumab (ingen aktivitet uppmätt) och kan användas för att kontrollera endogen eller infunderad FVIII-aktivitet, eller för att mäta anti-FVIII-antikroppar.

Emicizumab förblir aktiv i närvaro av FVIII-inhibitorer och kommer därför att generera ett falskt-negativt resultat för koagulationsbaserade Bethesdaanalyser för funktionell hämning av FVIII. Istället kan en kromogen Bethesdaanalys som använder sig av ett bovinbaserat FVIII kromogent test som är okänsligt för emicizumab användas.

Dessa två farmakodynamiska markörer reflekterar inte den sanna hemostatiska effekten av emicizumab *in vivo* (aPTT är överdrivet förkortad och rapporterad FVIII-aktivitet kan överskattas) men ger en relativ indikation av emicizumabs prokoagulerande effekt.

Sammanfattningsvis ska inte resultat från koagulationstest baserade på intrinsic systemet användas hos patienter behandlade med Hemlibra för att kontrollera Hemlibraaktivitet, fastställa dosering för faktorsättning eller antikoagulation eller mäta titrar av FVIII-inhibitorer. Försiktighet bör vidtas om laborietest baserade på intrinsic systemet används eftersom misstolkning av dessa resultat kan leda till underbehandling av patienter med blödningsepisoder, vilket potentiellt kan resultera i allvarliga eller livshotande blödningar.

Laborietester som påverkas och inte påverkas av emicizumab visas nedan i tabell 1. På grund av Hemlibras långa halveringstid kan effekterna på koagulationstester kvarstå i upp till 6 månader efter den sista dosen (se avsnitt 5.2).

Tabell 1 Koagulationstester vars resultat påverkas respektive inte påverkas av emicizumab

Resultat som påverkas av emicizumab	Resultat som inte påverkas av emicizumab
- Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) - Bethesdaanalyser (koagulationsbaserade) för titrar av FVIII-antikroppar - aPTT-baserad koagulationsanalys av enskilda koagulationsfaktorer - aPTT-baserat aktiverat protein C-resistens (APC-R) - Aktiverad koagulationstid (ACT)	- Bethesdaanalyser (bovina, kromogena) för FVIII-antikroppstitrar - Trombintid (TT) - Protrombintid (PT)-baserad koagulationsanalys av enskilda koagulationsfaktorer - Kromogenbaserade analyser av enskilda koagulationsfaktorer, med undantag av FVIII¹ - Immunobaserade analyser (t.ex. ELISA, turbidimetriska metoder) - Genetiska tester för variationer av koagulationsfaktorer (t.ex. faktor V Leiden, protrombin 20210)

¹För viktiga överväganden rörande kromogen FVIII aktivitetsanalyser, se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Det finns inga data från barn <1 år. Det hemostatiska systemet hos nyfödda och spädbarn är dynamiskt och under utveckling, och de relativa koncentrationerna av pro- och antikoagulativa proteiner hos dessa patienter bör beaktas när en nytta-riskbedömning görs, inklusive den potentiella risken för trombos (t.ex. central venös kateterrelaterad trombos).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tillräckliga eller välkontrollerade interaktionsstudier har inte utförts med emicizumab.

Klinisk erfarenhet indikerar att en läkemedelsinteraktion föreligger mellan Hemlibra och aPCC (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Det finns en möjlighet för hyperkoagulabilitet med rFVIIa eller FVIII i kombination med emicizumab baserat på prekliniska experiment. Emicizumab ökar koagulationsförmågan, därför kan den dos av FVIIa eller FVIII som krävs för att uppnå hemostas vara lägre än den som används utan Hemlibraprofylax.

Vid trombotiska komplikationer ska läkaren överväga att avbryta rFVIIa eller FVIII och avbryta Hemlibraprofylax som kliniskt indicerat. Ytterligare hantering ska anpassas till de individuella kliniska omständigheterna.

- Beslut om dosjustering ska beakta läkemedlens halveringstid, specifikt kommer avbrytande av emicizumab troligtvis inte ha en omedelbar effekt.
- Monitorering med en FVIII-kromogen analys kan ge vägledning om administrering av koagulationsfaktorer, och testning av trombofila egenskaper kan övervägas.

Erfarenheten av samtidig administrering av antifibrinolytika i kombination med aPCC eller rFVIIa hos patienter som får Hemlibraprofylax är begränsad. Möjligheten för trombotiska händelser ska dock övervägas när systemiska antifibrinolytika används i kombination med aPCC eller rFVIIa hos patienter som får emicizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/antikonception

Kvinnor i fertil ålder som får Hemlibra ska använda effektiva preventivmedel under behandling och under minst 6 månader efter avslutad behandling med Hemlibra (se avsnitt 5.2).

Graviditet

Det finns inga kliniska studier av användningen av emicizumab hos gravida kvinnor. Reproduktionsstudier hos djur har inte utförts med Hemlibra. Det är inte känt huruvida emicizumab kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna eller om det kan påverka reproduktiv kapacitet. Hemlibra ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret med hänsyn till att risken för trombos är förhöjd under graviditet och efter födsel samt att många graviditetskomplikationer är kopplade till en förhöjd risk för disseminerad intravaskulär koagulering (DIC).

Amning

Det är okänt huruvida emicizumab utsöndras i bröstmjölk. Inga studier har utförts för att bedöma emicizumabs inverkan på mjölkproduktion eller dess närvaro i bröstmjölk. Det är känt att humant IgG finns i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Hemlibra efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Inga fertilitetsdata finns tillgängliga från människor. Effekten av emicizumab på manlig och kvinnlig fertilitet är därför okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hemlibra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsprofilen för Hemlibra baseras på data från kliniska studier och övervakning efter marknadsintroduktionen. De allvarligaste biverkningarna rapporterade från kliniska studier med Hemlibra var trombotisk mikroangiopati (TMA) och trombotiska händelser, inklusive kavernös sinustrombos (CST) och yttlig venttrombos med samtidig hudnekros (se nedan och avsnitt 4.4).

De vanligast rapporterade biverkningarna hos $\geq 10\%$ av patienterna som behandlats med minst en dos av Hemlibra var: reaktioner vid injektionsstället (19,4%), artralgi (14,2%) och huvudvärk (14,0%).

Totalt tre patienter (0,7%) i kliniska studier som fick Hemlibraprofylax avslutade behandlingen på grund av biverkningar, vilka var TMA, hudnekros samtidigt med yttlig tromboflebit samt huvudvärk.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar är baserade på data från övervakning efter marknadsintroduktionen och poolade data från fem kliniska fas III-studier (vuxna och ungdomar [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, och BO39182 – HAVEN 4], en studie i alla åldersgrupper [BO41423 – HAVEN 6] och en pediatrik studie [BH29992 - HAVEN 2]) i vilka totalt 444 patienter med hemofili A fick minst en dos av Hemlibra som rutinmässig profylax (se avsnitt 5.1). Trehundrasju patienter (69,1 %) av deltagarna i de kliniska studierna var vuxna (varav två var kvinnor), 61 (13,7 %) var ungdomar (≥ 12 till < 18 år), 71 (16,0 %) var barn (≥ 2 till < 12 år) och fem (1,1 %) var spädbarn och småbarn (1 månad till < 2 år). Mediandurationen för exponeringen för alla studierna var 32 veckor (intervall 0,1 till 94,3 veckor).

Biverkningar från fas III-studier och övervakning efter marknadsintroduktionen anges enligt MedDRA systemorganklass (tabell 2). De motsvarande frekvenskategorierna för varje biverkning är baserad på följande definition: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar från poolade data från HAVEN-studier och övervakning efter marknadsintroduktionen med Hemlibra

Organsystem	Biverkning (föredragen term, MedDRA)	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombotisk mikroangiopati	Mindre vanlig
Centrala- och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanlig
Blodkärll	Ytlig tromboflebit	Mindre vanlig
	Kavernös sinustrombos ^a	Mindre vanlig
Magtarmkanalen	Diarré	Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Hudnekros	Mindre vanlig
	Angioödem	Mindre vanlig
	Urtikaria	Vanlig
	Hudutslag	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanlig
	Myalgi	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället	Mycket vanlig
	Pyrexia	Vanlig
	Minskad behandlingsrespons ^b	Mindre vanlig
^a Blodkärll är ett sekundärt organsystem för kavernös sinustrombos. ^b Förlust av behandlingseffekt (minskad behandlingsrespons) manifesteras som en ökning av blödningsgenombrott har rapporterats med neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar med minskade emicizumabkoncentrationer (se beskrivning av utvalda biverkningar och avsnitt 4.4 och 5.1)		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Trombotisk mikroangiopati

I poolade data från fas III-studier rapporterades TMA-händelser hos mindre än 1% av patienterna (3/444) och hos 9,7% av patienterna (3/31) som fick minst en dos av aPCC under tiden de behandlades med emicizumab. Alla 3 TMA-fallen inträffade när en genomsnittlig kumulativ dos av >100 E/kg/24 timmar av aPCC under 24 timmar eller mer administrerades under en behandlingshändelse (se avsnitt 4.4). Patienterna uppvisade trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och akut njurskada, utan allvarlig brist i ADAMTS13-aktivitet. En patient återupptog Hemlibrabehandling efter en TMA-händelse som ej upprepades.

Trombotiska händelser

I poolade data från fas III-studier rapporterades allvarliga trombotiska händelser hos mindre än 1% av patienterna (2/444) i kliniska studier och hos 6,5% av patienterna (2/31) som fick minst en dos av aPCC under tiden de behandlades med emicizumab. Båda de allvarliga trombotiska händelserna inträffade när en genomsnittlig kumulativ dos av >100 E/kg/24 timmar av aPCC under 24 timmar eller mer administrerades under en behandlingshändelse. En patient återupptog Hemlibrabehandling efter en enskild trombotisk händelse som ej upprepades (se avsnitt 4.4).

Karakterisering av interaktionen mellan emicizumab och aPCC i pivotala kliniska studier

Det fanns 82 fall av aPCC-behandling* hos patienter som fick Hemlibraprofylax av vilka åtta fall (10%) bestod av en genomsnittlig kumulativ mängd av >100 E/kg/24 timmar av aPCC under en tidsperiod av 24 timmar eller mer; två av dessa åtta tillfällen var förknippade med trombotiska händelser och tre av de åtta tillfällen var förknippade med TMA (tabell 3). Inga TMA eller trombotiska händelser var förknippade med de återstående fallen av aPCC-behandling. Av alla fall med aPCC-behandling fick 68% endast en infusion <100 E/kg.

Tabell 3 Karakterisering av aPCC-behandling* i de poolade kliniska fas III-studierna

Duration av aPCC-behandling	Genomsnittlig kumulativ mängd av aPCC under 24 timmar (E/kg/24 timmar)		
	<50	50-100	>100
<24 timmar	9	47	13
24-48 timmar	0	3	1 ^b
>48 timmar	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Ett fall av aPCC-behandling definieras som alla doser av aPCC en patient fått, oavsett anledning, tills en 36-timmars behandlingspaus togs. Inkluderar samtliga tillfällen av behandling med aPCC exklusive de under de första 7 dagarna och de som inträffade 30 dagar efter Hemlibrabehandlingen avslutats.

^a Trombotisk mikroangiopati

^b Trombotisk händelse

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället var mycket vanligt (19,4%) rapporterade från de poolade fas III-studierna. Alla reaktioner vid injektionsstället som observerades i de kliniska studierna med Hemlibra rapporterades vara icke allvarliga och var milda till måttliga i intensitet, och 94,9% av dem gick över utan behandling. De vanligaste symtomen på reaktioner vid injektionsstället var erytem (10,6%), smärta vid injektionsstället (4,1%), klåda vid injektionsstället (2,9%) och svullnad vid injektionsstället (2,7%).

Immunogenicitet

I de poolade fas III-studierna med Hemlibra var det mindre vanligt med uppkomst av neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar förknippade med minskad koncentration av emicizumab (se avsnitt 5.1). En patient som utvecklade neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar med minskad emicizumabkoncentration, fick en effektförlust (visades genom genombrottsblödningar) efter fem veckors behandling och avbröts senare behandlingen med Hemlibra (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population

Den studerade pediatrika populationen utgörs av totalt 137 patienter av vilka 5 (3,6%) var spädbarn och småbarn (1 månad till yngre än 2 års ålder), 71 (51,8%) var barn (från 2 till yngre än 12 års ålder) och 61 (44,5%) var ungdomar (från 12 till yngre än 18 års ålder). Säkerhetsprofilen för Hemlibra var överlag likvärdig mellan spädbarn, barn, ungdomar och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av Hemlibra.

Symtom

Avsiktlig överdos kan resultera i hyperkoagulabilitet.

Hantering

Patienter som får en överdos av misstag ska omedelbart kontakta sin läkare och kontrolleras noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, andra systemiska hemostatika; ATC-kod: B02BX06

Verkningsmekanism

Emicizumab är en humaniserad monoklonal modifierad immunoglobulin G4 (IgG4) antikropp med en bispecifik effektormekanism.

Emicizumab binder aktiverad faktor IX och faktor X och ersätter funktionen som behövs för effektiv hemostas hos FVIIIa, vid brist på denna.

Emicizumab har ingen strukturell relation eller sekvenshomologi med FVIII och inducerar eller förstärker därför inte utvecklingen av direkta inhibitorer mot FVIII.

Farmakodynamisk effekt

Profylaktisk behandling med Hemlibra förkortar APTT och ökar den rapporterade FVIII-aktiviteten (visat genom kromogen analys med humana koagulationsfaktorer). Dessa två farmakodynamiska markörer reflekterar inte den sanna hemostatiska effekten av emicizumab *in vivo* (APTT är överdrivet förkortad och rapporterad FVIII-aktivitet kan överskattas) men ger en relativ indikation av emicizumabs prokoagulerande effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Hemlibra vid rutinprofylax hos patienter med hemofili A utvärderades i fem kliniska studier (tre studier hos vuxna och ungdomar med hemofili A med eller utan inhiberande antikroppar mot FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 och HAVEN 4], en pediatrik studie hos patienter med hemofili A med inhiberande antikroppar mot FVIII [HAVEN 2] och en studie hos patienter i alla åldersgrupper med mild eller moderat hemofili A utan inhiberande antikroppar mot FVIII [HAVEN 6]).

Kliniska studier med vuxna och ungdomar med hemofili A med eller utan inhiberande antikroppar mot FVIII

Patienter (ålder ≥ 12 år och > 40 kg) med hemofili A utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII (Studie BH30071 – HAVEN 3)

HAVEN 3 studien var en randomiserad, öppen, multicenter, fas III-studie med 152 pojkar och vuxna män (ålder ≥ 12 år och > 40 kg) med svår hemofili A utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII som tidigare fått antingen episodisk (vid behov) eller profylaktisk behandling med faktor VIII. Patienterna behandlades med subkutant Hemlibra, 3 mg/kg en gång per vecka under de första fyra veckorna därefter följt av antingen 1,5 mg/kg en gång per vecka (arm A och D) eller 3 mg/kg

varannan vecka (arm B), eller ingen profylax (arm C). Patienter i arm C kunde byta till Hemlibra (3 mg/kg varannan vecka) efter att ha fullföljt minst 24 veckor utan profylax. För arm A och B var det tillåtet att titrera upp dosen till 3 mg/kg en gång per vecka efter 24 veckor för patienter som upplevde två eller fler kvalificerade blödningar (dvs spontana och kliniskt signifikanta blödningar som inträffar vid steady state). Patienter i arm D kunde titrera upp dosen efter den andra kvalificerade blödningen. Vid tiden för primäranalysen hade fem patienter genomgått en upptitrering av sin underhållsdos.

Åttionio patienter som tidigare behandlats med episodisk behandling med faktor VIII randomiserades till en 2:2:1 fördelning till att få Hemlibra antingen en gång per vecka (arm A; n = 36), varannan vecka (arm B; n = 35) eller ingen profylax (arm C; n = 18), med stratifiering efter tidigare 24-veckors blödningsfrekvens (< 9 eller ≥ 9). Sextiotre patienter som tidigare behandlats med profylaktisk faktor VIII inkluderades i arm D för att få Hemlibra (1,5 mg/kg en gång per vecka).

Det primära effektmåttet i studien var att hos patienter som tidigare behandlats med episodisk faktor VIII utvärdera effekten av profylaktisk Hemlibra en gång per vecka (arm A) eller varannan vecka (arm B) jämfört med ingen profylax (arm C) baserat på antalet blödningar som krävde behandling med koagulationsfaktorer (se tabell 4). Andra effektmått i studien inkluderade utvärdering av den randomiserade jämförelsen av arm A eller B och arm C för effekten av Hemlibraprofylax genom minskat antal av alla blödningar, spontanblödningar, ledblödningar och blödningar i targetleder (se tabell 4), och dessutom utvärdera patienternas behandlingspreferens genom att använda en preferensundersökning.

Effekten av Hemlibraprofylax jämfördes också med tidigare profylaktisk faktor VIII-behandling (arm D) hos patienter som deltagit i en icke-interventionsstudie (NIS) före inklusion (se tabell 5). Enbart patienter från denna NIS inkluderades i denna jämförelse, eftersom blödning och behandlingsdata insamlades med samma detaljeringsgrad som i HAVEN 3. Denna NIS är en observationsstudie med det huvudsakliga målet att fånga detaljerade kliniska data om blödningsepisoder och användning av hemofililäkemedel hos patienter med Hemofili A utanför ramen för en interventionsstudie.

Patienter (≥ 12 års ålder) med hemofili A med FVIII-inhibitorer (studie BH29884 HAVEN 1)

Studien HAVEN 1 var en randomiserad, multicenter, öppen klinisk studie med 109 pojkar och vuxna män (≥ 12 års ålder) med hemofili A med FVIII-inhibitorer som tidigare hade fått antingen episodisk eller profylaktisk behandling med bypass-preparat (aPCC och rFVIIa). I studien fick patienterna veckovis Hemlibraprofylax (armar A, C och D) – 3 mg/kg en gång per vecka under fyra veckor följt av 1,5 mg/kg en gång per vecka därefter – eller ingen profylax (arm B). Patienter som randomiserade till arm B kunde byta till Hemlibraprofylax efter att ha fullföljt minst 24 veckor utan profylax. För patienter som upplevde två eller fler kvalificerade blödningar (dvs. spontana och kliniskt signifikanta blödningar som inträffade vid steady state) tilläts efter 24 veckors Hemlibraprofylax en upptitrering av dosen till 3 mg/kg en gång per vecka. Vid tiden för primäranalys hade två patienter upptriterat sin underhållsdos till 3 mg/kg en gång per vecka.

Femtio patienter som tidigare fått episodisk behandling med bypass-preparat randomiserades i en 2:1 ratio till att få Hemlibraprofylax (arm A) eller ingen Hemlibraprofylax (arm B), med stratifiering genom en tidigare 24-veckors mätning av blödningsförekomst (< 9 eller ≥ 9).

Fyrtionio patienter som tidigare behandlats med bypass-preparat profylaktiskt gick in i arm C för att få Hemlibraprofylax. Sju patienter som tidigare behandlats med bypass-preparat episodiskt och som deltagit i en NIS innan de inkluderades i studien men inte kunde gå med i studie HAVEN 1 innan stängningen av arm A och arm B, inkluderades i arm D för att få Hemlibra profylaktiskt.

Det primära effektmåttet i studien var att utvärdera, bland patienter som tidigare behandlats med bypass-preparat episodiskt, effekten av veckovis Hemlibraprofylax jämfört med utan Hemlibraprofylax (arm A jämfört med arm B) baserat på antalet blödningar som krävde behandling med koagulationsfaktorer över tid (minimum 24 veckor eller datum för utsättande) (se tabell 6). Sekundära effektmått i den randomiserade jämförelsen av arm A och B var effekten av veckovis Hemlibraprofylax för att minska förekomsten av alla blödningar, spontana blödningar, ledblödningar

och blödningar i s.k. target joints (leder med upprepade blödningar) (se tabell 6), samt att bedöma patientens hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL) och hälsostatus (se tabell 10 och 11). Den genomsnittliga exponeringstiden (+SD) för alla patienter i studien var 21,38 veckor (12,01). För varje behandlingsarm var den genomsnittliga exponeringstiden (+SD) 28,86 veckor (8,37) för arm A; 8,79 (3,62) för arm B; 21,56 (11,85) för arm C och 7,08 (3,89) för arm D. En patient i arm A avbröt studien innan behandling med Hemlibra inleddes.

Studien utvärderade också effekten av veckovis Hemlibraprofylax jämfört med tidigare episodisk eller profylaktisk behandling (separata jämförelser) med bypass-preparat hos patienter som tidigare deltagit i icke-interventionsstudien innan de inkluderades i studien (arm A respektive C) (se tabell 7).

Patienter (≥ 12 års ålder) med hemofili A med eller utan inhiberande antikroppar mot FVIII. (Studie BO39182 – HAVEN 4)

Hemlibra studerades i en enarmad, multicenter, klinisk fas III-studie med 41 pojkar och vuxna män (≥ 12 års ålder och > 40 kg) som hade hemofili A med inhiberande antikroppar mot faktor VIII eller svår hemofili A utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII, som tidigare fått antingen episodisk eller profylaktisk behandling med bypass-preparat eller faktor VIII. Patienterna fick Hemlibraprofylax – 3 mg/kg en gång per vecka under fyra veckor därefter följt av 6 mg/kg var fjärde vecka.

Det primära effektmåttet för studien var att utvärdera effekten av Hemlibraprofylax givet var fjärde vecka för att upprätthålla adekvat blödningskontroll, analyserat utifrån behandlade blödningar. Andra effektmått var att utvärdera den kliniska effekten av Hemlibraprofylax på alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder (se tabell 8). Patienternas behandlingspreferens utvärderades också genom användande av en preferensutvärdering.

Patienter (alla åldrar) med mild eller moderat hemofili A utan inhiberande antikroppar mot FVIII (studie BO41423 – HAVEN 6)

Studien HAVEN 6 var en multicenter, öppen, enarmad klinisk fas III-studie med 71 patienter behandlade med emicizumab (alla åldrar) med mild ($n = 20$ [28,2%]) eller moderat ($n = 51$ [71,8%]) hemofili A utan inhiberande antikroppar mot FVIII för vilka profylax var indicerat, enligt prövarens bedömning. De flesta patienterna var män (69 patienter [97,2%]) och 2 var kvinnor (2,8%). Vid studiestart stod 34 patienter (47,9%) på episodisk och 37 patienter (5,1%) stod på profylaktisk behandling med FVIII. Patienterna fick subkutant Hemlibra 3 mg/kg en gång i veckan under de första fyra veckorna följt av patientens preferens för en av följande underhållsbehandlingar från vecka 5: 1,5 mg/kg en gång i veckan ($n = 24$ [33,8%]), 3 mg/kg varannan vecka ($n = 39$ [54,9%]) eller 6 mg/kg var fjärde vecka ($n = 8$ [11,3%]). Efter 24 veckor var det tillåtet att titrera upp dosen till 3 mg/kg för patienter som upplevde två eller fler kvalificerade blödningar (dvs. spontana och kliniskt signifikanta blödningar som inträffar vid steady state). Vid tiden för interimsanalysen genomgick inga patienter en upptitrering av sin underhållsdos.

Det primära effektmåttet i studien var att utvärdera effekten av Hemlibraprofylax baserat på antalet blödningar som krävde behandling med koaguleringsfaktorer över tid (dvs. blödningsfrekvens för behandlade blödningar, se tabell 9). Andra effektmått var att utvärdera Hemlibraprofylax baserat på förekomsten av alla blödningar, spontana blödningar, ledblödningar och blödningar i targetleder över tid såväl som att utvärdera patientens hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL) rapporterad av patienten med hjälp av frågeformuläret från CATHC (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia) över tid.

Behandlingsresultat

HAVEN 3

Effektresultaten för profylax med Hemlibra jämfört med ingen profylax med Hemlibra med avseende på frekvens av behandlade blödningar, alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder visas i tabell 4.

Tabell 4 HAVEN 3 studien: Årlig blödningsfrekvens för Hemlibra profylaxarm jämfört med ingen profylaxarm hos patienter ≥ 12 års ålder utan inhiberande antikroppar mot FVIII

Effektmått	Arm C: Ingen profylax (n = 18)	Arm A: Hemlibra 1.5 mg/kg varje vecka (n = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg varannan vecka (n = 35)
Behandlade blödningar			
ABR (95% KI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% reduktion (RR), p-värde	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% patienter med 0 blödningar (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)
Alla blödningar			
ABR (95% KI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% reduktion (RR), p-värde	NA	95% (0,05), <0,0001	94% (0,06), <0,0001
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	0 (0,0;18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Behandlade spontanblödningar			
ABR (95% KI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% reduktion (RR), p-värde	NA	94% (0, 06), <0,0001	98% (0, 02), <0,0001
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Behandlade ledblödningar			
ABR (95% KI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% reduktion (RR), p-värde	NA	96% (0,04), <0,0001	97% (0,03), <0,0001
% patients med 0 blödningar (95% KI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Effektmått	Arm C: Ingen profylax (n = 18)	Arm A: Hemlibra 1.5 mg/kg varje vecka (n = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg varannan vecka (n = 35)
Behandlade blödningar i targetleder			
ABR (95% KI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% reduktion (RR), p-värde	NA	95% (0,05), <0,0001	95% (0,05), <0,0001
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	27,8 (9,7;53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Frekvensratio, och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binominalregression (NBR)-modell och p-värde från stratifierat Wald test, jämförande blödningsfrekvens mellan specifika armar. Arm C: inkluderar enbart perioden utan profylax. Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH-kriterier. Behandlade blödningar = blödningar behandlade med faktor VIII Alla blödningar = blödningar behandlade eller inte behandlade med faktor VIII. Inkluderar enbart data före upptitrering, för patienter vars dos upptitrerades. Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka under 4 veckor. ABR= Årlig blödningsfrekvens; KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio (rate ratio); IQR= interkvartilintervall, 25:e percentilen till 75:e percentilen. NA=inte tillämpligt			

I intra-patientanalysen i den kliniska studien HAVEN 3, resulterade profylax med Hemlibra i en statistiskt signifikant ($p < 0,0001$) reduktion (68 %) i blödningsfrekvens för behandlade blödningar jämfört med tidigare profylax med faktor VIII insamlade i NIS före inklusion (se tabell 5).

Tabell 5 HAVEN 3 studien: Intrapatient-jämförelse av årlig blödningsfrekvens (behandlade blödningar) med profylax med Hemlibra jämfört med tidigare profylax med faktor VIII.

Effektmått	Arm D NIS: Tidigare faktor VIII-profylax (n = 48)	Arm D: Hemlibra 1, 5 mg/kg varje vecka (n = 48)
Median effektperiod (veckor)	30,1	33,7
Behandlade blödningar		
ABR (95% KI)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% reduktion (RR), p-värde	68% (0, 32), <0,0001	
% patienter med noll blödningar (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 (Rate ratio) och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binominalregression (NBR)-modell och p-värde från stratifierat Wald test, jämförande ABR mellan specifika armar. Intrapatient jämförelsedata från NIS. Enbart patienter som deltog i NIS och i studie HAVEN 3 är inkluderade. Inkluderar enbart data före upptitrering, för patienter vars dos upptitrerades Behandlade blödningar = blödningar behandlade med faktor VIII. Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH-kriterier. ABR= Årlig blödningsfrekvens; KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio (rate ratio); IQR=interkvartilintervall, 25:e percentilen till 75:e percentilen. Trots att en högre följsamhet observerades med emicizumab profylax än med tidigare FVIII-profylax kunde ingen skillnad i årlig blödningsfrekvens hos patienter med $\geq 80\%$ eller $< 80\%$ följsamhet av doser med FVIII profylax enligt standardkrav i märkningen identifieras (data ska tolkas med försiktighet pga litet underlag). På grund av den korta halveringstiden för FVIII förväntas ingen kvarvarande effekt efter att det avslutats. Bara de första fem doserna med emicizumab var nödvändigt att administrera under övervakning för att garantera säkerhet och rätt injektionsteknik. I likhet med FVIII profylax tilläts självadministrering i hemmet för alla följande emicizumabdoser. Alla patienter behandlades av hemofiliexperter som bekräftade att adekvat FVIII-profylax gavs till patienter inkluderade i intra-patient-jämförelsen, vilket stöder likadan vanlig profylaxbehandling mellan provningsställen och patienter.		

HAVEN 1

Effektresultaten för profylax med Hemlibra jämfört med ingen profylax med avseende på frekvensen av behandlade blödningar, alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder visas i tabell 6.

Tabell 6 HAVEN 1: Årlig blödningsfrekvens med Hemlibra profylaxarmen jämfört med armen utan profylax hos patienter ≥ 12 års ålder med inhiberande antikroppar mot FVIII

Effektmått	Arm B: utan profylax	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka
	n = 18	n = 35
Behandlade blödningar		
ABR (95% KI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% minskning (RR), p-värde	87% (0,13), < 0,0001	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Median ABR (IQR)	18,8 (12,97;35,08)	0 (0; 3,73)
Alla blödningar		
ABR (95% KI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% minskning (RR), p-värde	80% (0,20), < 0,0001	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Behandlade spontana blödningar		
ABR (95% KI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% minskning (RR), p-värde	92% (0,08), < 0,0001	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Behandlade ledblödningar		
ABR (95% KI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% minskning (RR), p-värde	89% (0,11), 0,0050	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Behandlade blödningar i target joints		
ABR (95% KI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% minskning (RR), p-värde	95% (0,05), 0,0002	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Frekvensratio, och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binomial regressions-(NBR)-modell och p-värde från stratifierat Wald-test, som jämför blödningsförekomst mellan specifika armar. Arm B: inkluderar enbart patienter utan Hemlibraprofylax. Blödningsdefinitioner baserades på ISTH-kriterier. Behandlade blödningar = blödningar behandlade med bypass-preparat. Alla blödningar = både blödningar behandlade och inte behandlade med bypass-preparat. Inkluderar enbart data innan upptitrering, för patienter vars dos blev upptitrerad. Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor. ABR = antal blödningar per år (Annualised Bleed Rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio (rate ratio); IQR = kvartilavstånd (interquartile range), 25:e percentilen till 75:e percentilen.		

I intrapatientanalysen i HAVEN 1 resulterade Hemlibraprofylax i en statistiskt signifikant ($p = 0,0003$) och kliniskt meningsfull minskning (79%) av blödningsfrekvens för behandlade blödningar jämfört med tidigare bypassprofylax insamlad i icke-interventionsstudien innan patienterna inkluderades i studien (se tabell 7).

Tabell 7 HAVEN 1: Inpatient-jämförelse av årlig blödningsfrekvens (behandlade blödningsar) med Hemlibraprofylax jämfört med tidigare profylaktisk behandling med bypass-preparat (patienter i icke-interventionsstudien)

Effektmått	Arm C _{NIS} : tidigare profylax med bypass-preparat	Arm C: Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka
	n = 24	n = 24
Behandlade blödningar		
ABR (95% KI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% patienter med 0 blödningar (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)
% minskning (RR), p-värde	79% (0,21), 0,0003	

Frekvensratio och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binomial regressions-(NBR)-modell och p-värde är stratifierat Wald-test som jämför ABR mellan specifika armar.

Intrapatient: jämförande data från icke-interventionsstudien.

Enbart patienter som deltog i icke-interventionsstudien och i studie HAVEN 1 är inkluderade.

Inkluderar enbart data innan upptitrering, för patienter vars dos blev upptitrerad.

Behandlade blödningar = blödningar behandlade med bypass-preparat.

Blödningsdefinitioner baserade på ISTH-kriterier.

ABR = årlig blödningsfrekvens (Annual Bleed Rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio (rate ratio); IQR = kvartilavstånd (interquartile range), 25:e percentilen till 75:e percentilen

Trots att en högre följsamhet observerades med emicizumab profylax än med tidigare profylaktisk behandling med bypass-preparat kunde ingen skillnad i årlig blödningsfrekvens hos patienter med $\geq 80\%$ eller $< 80\%$ följsamhet av profylaktisk behandling med bypass-preparat enligt standardkrav i märkningen identifieras (data ska tolkas med försiktighet pga litet underlag).

På grund av den korta halveringstiden för bypass-preparat förväntas ingen kvarvarande effekt efter att det avslutats.

Bara de första fem doserna med emicizumab var nödvändigt att administrera under övervakning för att garantera säkerhet och rätt injektionsteknik. I likhet med profylaktisk behandling med bypass-preparat tilläts självadministrering i hemmet för alla följande emicizumabdoser.

HAVEN 4

I tabell 8 visas primär analys av effekresultat för Hemlibraprofylax var fjärde vecka med avseende på frekvensen behandlade blödningsar, alla blödningsar, behandlade spontana blödningsar, behandlade ledblödningsar och behandlade blödningsar i targetleder. Fyrtioen patienter ≥ 12 års ålder utvärderades avseende effekt med en median observationstid på 25,6 veckor (intervall: 24,1-29,4).

Tabell 8 HAVEN 4: Årlig blödningsfrekvens med Hemlibraprofylax hos patienter ≥ 12 års ålder med eller utan inhiberande antikroppar mot FVIII.

	Hemlibraprofylax 6 mg/kg var fjärde vecka		
Effektmått	^a ABR (95% KI)	^b Median ABR (IQR)	% inga blödningar (95% KI)
n	41	41	41
Behandlade blödningar	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Alla blödningar	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Behandlade spontana blödningar	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Behandlade ledblödningar	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Behandlade blödningar i targetleder	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85, 4 (70,8; 94,4)
^a) Beräknat med negativ binomialregression (NBR)-modell ^b Beräknat ABR Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH kriterier Behandlade blödningar: blödningar behandlade med faktor VIII eller rekombinant faktor VIIa Patienter exponerade för emicizumab började med en startdos på 3 mg/kg/vecka under 4 veckor. ABR=Årlig blödningsfrekvens, KI=konfidensintervall; IQR=interkvartilintervall; 25:e percentilen till 75:e percentilen			

HAVEN 6 (interimsanalys)

Femtioen patienter med moderat hemofili A i åldern 2 till 56 år utvärderades avseende effekt med en median observationstid på 30,4 veckor (interall: 17,4 – 61,7). Interimsresultat för effekt vid Hemlibraprofylax hos patienter med moderat hemofili A (se avsnitt 4.1) med avseende på frekvensen behandlade blödningar, alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder visas i tabell 9.

Tabell 9 HAVEN 6: Årlig blödningsfrekvens med Hemlibraprofylax hos patienter med moderat hemofili A utan inhiberande antikroppar mot FVIII

	^cHemlibra 1,5 mg/kg varje vecka, 3 mg/kg varannan vecka eller 6 mg/kg var fjärde vecka		
Effektmått	^aABR (95% KI)	^bMedian ABR (IQR)	% inga blödningar (95% KI)
n	51	51	51
Behandlade blödningar	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Alla blödningar	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Behandlade spontana blödningar	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Behandlade ledblödningar	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Behandlade blödningar i targetleder	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Beräknat med negativ binomialregression (NBR)-modell ^b Beräknat ABR Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH kriteria Behandlade blödningar: blödningar behandlade med FVIII Alla blödningar: blödningar behandlade och ej behandlade med FVIII. Patienter exponerade för emicizumab började med en startdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor. ABR=Årlig blödningsfrekvens, KI=konfidensintervall; IQR=interkvartilintervall, 25:e percentilen till 75:e percentilen ^c 1.5 mg/kg varje vecka (n = 16); 3 mg/kg varannan vecka (n = 30); 6 mg/kg var fjärde vecka (n = 5)			

Hälsorelaterade utfallsmått

I de kliniska HAVEN-studierna utvärderades HRQoL och hälsostatus med bedömningsmått av kliniska resultat. HAVEN 1 och 2 använde frågeformuläret "The Haemophilia-Specific Quality of Life" (Haem-A-QoL) för vuxna (≥ 18 år) och ungdomsversionen (Haemo-QoL-SF, för 8 till <18 år) där Physical Health-poäng (dvs. smärtsamma svullnader, närvaro av ledvärk, värk vid rörelse, svårigheter att gå långt och behov av mer tid för att bli klar) och Total Score (summan av alla poäng) var intressanta effektmått definierade i protokollet. HAVEN 2 använde även frågeformuläret "The Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden" för att få rapport om HRQoL från vårdgivare hos pediatrika patienter <12 år. HAVEN 6 utvärderade HRQoL hos vuxna och pediatrika patienter, såväl som pediatrika patienters vårdgivare, med frågeformuläret "The Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia" (CATCH). Områdena för uppfattning av risk och påverkan av hemofili vid dagliga aktiviteter, sociala aktiviteter, fritidsaktiviteter och arbete/skola likväl som sysselsättning och behandlingsbörda undersöktes. För att mäta förändring i hälsostatus undersöktes Index Utility Score (IUS) och Visual Analog Scale (VAS) från EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire (EQ-5D-5L).

HAVEN 1 hälsorelaterade resultat

I denna studie var totalpoängen vid baseline (medel = 41,14 respektive 44,58) och Physical Health Scale-poäng (medel = 52,41 respektive 57,19) var likvärdiga för grupperna med respektive utan Hemlibraprofylax. Tabell 10 ger en sammanfattning av jämförelsen mellan armen med Hemlibraprofylax (arm A) och jämförelsearmen utan profylax (arm B) med avseende på Haem-A-QoL totalpoäng och Physical Health Scale-poäng efter 24 veckors behandling justerat för baseline. Armen med Hemlibraprofylax varje vecka (arm A) uppvisade en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring jämfört med armen utan profylax i det förspecifierade effektmåttet på Haem-A-QoL och poäng på Physical Health Scale vid bedömningen som gjordes vecka 25.

Tabell 10 HAVEN 1: Förändring av Haem-A-QoL fysiska hälsopoäng och totalpoäng med Hemlibraprofylax jämfört med ingen profylax hos patienter ≥ 18 år med FVIII-inhibitorer

Haem-A-QoL vid vecka 25	Arm B: utan profylax n=14	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka n=25
Fysiska hälsopoäng (intervall 0-100)		
Justerat medelvärde	54,17	32,61
Skillnad i justerat medelvärde (95% KI)	21,55 (7,89, 35,22)	
p-värde	0,0029	
Totalpoäng (intervall 0-100)		
Justerat medelvärde	43,21	29,2
Skillnad i justerat medelvärde (95% KI)	14,01 (5,56, 22,45)	
Arm B: inkluderar enbart ingen profylaxperiod. Inkluderar enbart data innan upptitrering, för patienter vars dos blev upptitrerad. Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor. Haem-A-QoL-skalar sträcker sig från 0 till 100; lägre poäng återspeglar en bättre hälsorelaterad livskvalitet. Kliniskt meningsfull skillnad: totalpoäng: 7 poäng; fysisk hälsa: 10 poäng Analyserna är baserade på data från individer som gav svar både vid bedömningen före behandlingen inleddes (baseline) och vid vecka 25.		

HAVEN 1 hälsostatusresultat

Tabell 11 visar en sammanfattning av jämförelsen mellan armen med Hemlibra profylax (arm A) och armen utan profylax (arm B) avseende EQ-5D-5L IUS och VAS efter 24 veckors behandling justerat för baseline.

Tabell 11 HAVEN 1: EQ-5D-5L-poäng hos patienter ≥ 12 år vid vecka 25

EQ-5D-5L-poäng efter 24 veckor	Arm B: utan profylax (n = 16)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka (n = 29)
Visuell analog skala		
Justerat medelvärde	74,36	84,08
Skillnad i justerat medelvärde (95% KI)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
Index utility score		
Justerat medelvärde	0,65	0,81
Skillnad i justerat medelvärde (95% KI)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
Arm B: inkluderar enbart ingen profylaxperiod. Inkluderar enbart data innan upptitrering, för patienter vars dos blev upptitrerad. Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor. Högre poäng återspeglar en bättre livskvalitet. Kliniskt meningsfull skillnad: VAS: 7 poäng, Index utility score: 0,07 poäng Analyserna är baserade på data från individer som gav svar både vid bedömningen före behandlingen inleddes (baseline) och vid vecka 25.		

HAVEN 6 hälsorelaterade resultat

I HAVEN 6 utvärderades HRQoL för patienter i alla åldrar med moderat hemofili A baserat på frågeformuläret CATCH vid vecka 25. CATCH-frågeformuläret (version 1.0) är ett validerat verktyg som utvärderar effekten av hemofili och dess behandling. Olika versioner av frågeformuläret finns för vuxna patienter, pediatrika patienter och pediatrika patienters vårdgivare. Hälsorelaterad livskvalitet vid Hemlibraprofylax förblev generellt stabil, med förbättringar inom området behandlingsbörda vilket konsekvent observerades i alla svarsgrupper.

Pediatrik population

Pediatrika patienter (< 12 års ålder, eller 12 till 17 års ålder som vägde < 40 kg) med hemofili A med FVIII-inhibitorer (Studie BH29992 – HAVEN 2)

Veckovis Hemlibraprofylax utvärderades i en enkelarmad, multicenter, öppen klinisk prövning hos pediatrika patienter (ålder < 12 år eller 12 till 17 år gamla med kroppsvikt < 40 kg) med hemofili A med FVIII-inhibitorer. Patienterna fick Hemlibraprofylax med en dos av 3 mg/kg en gång per vecka under de första 4 veckorna följt av 1,5 mg/kg en gång per vecka därefter.

Studien utvärderade farmakokinetik (PK), säkerhet och effekt inklusive effekten av veckovis Hemlibraprofylax jämfört med tidigare episodisk och profylaktisk behandling med bypass-preparat hos patienter som deltagit i icke-interventionsstudien innan de inkluderades i studien (intrapatientjämförelse).

Effektresultat

HAVEN 2 (interimsanalys)

Vid tidpunkten för interimsanalysen utvärderades effekten hos 59 patienter som var < 12 år och hade fått Hemlibra profylaktiskt varje vecka i minst 12 veckor, inklusive fyra patienter i åldern < 2 år, 17 patienter i åldern 2 till < 6 år, 38 patienter i åldern 6 till < 12 år. Årlig blödningsfrekvens och procentandel patienter utan blödningar beräknades (se tabell 12). Median observationstid för dessa patienter var 29,6 veckor (intervall: 18,4 till 63,0 veckor).

Tabell 12 Studie HAVEN 2: Översikt av effekt (interimsanalys)

Effektmått	^a ABR (95% KI) ^b n = 59	^c Median ABR (IQR) ^b n = 59	% patienter med noll blödningar (95% KI) ^b n = 59
Behandlade blödningar	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Alla blödningar	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Behandlade spontanblödningar	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Behandlade ledblödningar	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Behandlade blödningar i target joints	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
ABR = årlig blödningsfrekvens (Annualized Bleed Rate); KI = konfidensintervall; IQR = kvartilavstånd (interquartile range), 25:e percentilen till 75:e percentilen ^a Beräknad med negativ binomialregressions (NBR) modell. ^b Effektdata från behandlade patienter i åldern < 12 år som hade deltagit i studien HAVEN 2 i minst 12 veckor (n = 59), eftersom studien inriktade sig på att undersöka behandlingseffekten baserat på ålder. ^c Beräknat ABR Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH-kriterier. Behandlade blödningar: blödningar behandlade med bypass-preparat. Alla blödningar: blödningar behandlade med eller utan bypass-preparat. Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor.			

I intrapatientanalysen resulterade veckovis Hemlibraprofylax i en kliniskt meningsfull minskning (98%) av förekomsten av behandlade blödningar hos 18 pediatriska patienter som hade minst 12 veckors Hemlibraprofylax jämfört med deras blödningsfrekvens insamlad i icke-interventionsstudien innan de inkluderades i studien (se tabell 13).

Tabell 13 HAVEN 2: Intrapatientjämförelse av årlig blödningsfrekvens (behandlade blödningar) för Hemlibraprofylax jämfört med tidigare profylax med bypass-preparat

Effektmått	Tidigare behandling med bypass-preparat* (n = 18)	Hemlibraprofylax (n = 18)
Behandlade blödningar		
ABR (95% KI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% minskning	98%	
RR	0,02	
% patienter med noll blödningar (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)
* Tidigare profylaktisk behandling för 15 av 18 patienter; tidigare episodisk (vid behov) behandling för 3 patienter Frekvensratio och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binomialregressions (NBR)- modell och p-värde från Stratifierat Waldtest, jämförande ABR mellan specificerade armar. Intrapatient jämförelsedata från NIS. Enbart patienter som deltog i NIS och i studie HAVEN 2 är inkluderade. Blödningsdefinitioner anpassades baserat på ISTH-kriterier. Behandlade blödningar: blödningar behandlade med bypass-preparat. Patienter exponerade till emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor. ABR = årlig blödningsfrekvens (Annualized Bleed Rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio (rate ratio); IQR=interquartilintervall, 25e percentile to 75e percentilen Trots att en högre följsamhet observerades med emicizumab profylax än med tidigare profylaktisk behandling med bypass-preparat kunde ingen skillnad i årlig blödningsfrekvens hos patienter med $\geq 80\%$ eller $< 80\%$ följsamhet av profylaktisk behandling med bypass-preparat enligt standardkrav i märkningen identifieras (data ska tolkas med försiktighet pga litet underlag). På grund av den korta halveringstiden för bypass-preparat förväntas ingen kvarvarande effekt efter att det avslutats. Bara de första fem doserna med emicizumab var nödvändigt att administrera under övervakning för att garantera säkerhet och rätt injektionsteknik. I likhet med profylaktisk behandling med bypass-preparat tilläts självadministrering i hemmet för alla följande emicizumabdoser.		

Pediatriska hälsorelaterade resultat

HAVEN 2 Hälsorelaterade resultat

I HAVEN 2, utvärderades HRQoL för patienter i åldern ≥ 8 till < 12 år vid vecka 25 baserat på frågeformuläret Haemo-QoL-SF för barn (se tabell 14). Haemo-QoL-SF är ett validerat och pålitligt mått på HRQoL. HRQoL för patienter i åldern < 12 år utvärderades också vid vecka 25 med frågeformuläret baserat på anpassad InhibQoL med aspekter av vårdgivarens börda som fylls i av vårdgivare (se tabell 14). Det anpassade InhibQoL är ett validerat och pålitligt mått på HRQoL.

Tabell 14 HAVEN 2: Förändring från innan behandlingen inleddes (baseline) till vecka 25 av fysiska hälsopoäng hos patienter (< 12 års ålder) efter behandling med Hemlibraprofylax som rapporterades av patienter och vårdgivare

	Haemo-QoL-SF
Fysiska hälsopoäng (intervall 0 till 100)^a	
Medelvärde poäng vid baseline (95% KI) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Medelvärde förändring från baseline (95% KI) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
	Anpassad InhibQoL med aspekter av vårdgivaren börda
Fysiska hälsopoäng (intervall 0 till 100)^a	
Medelvärde poäng vid baseline (95% KI) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Medelvärde förändring från baseline (95% KI) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)
^a Lägre poäng (negativa förändringspoäng) reflekterar bättre funktion. Analyserna är baserade på data från individer som gav svar både vid bedömningen före behandlingen inleddes (baseline) och vid vecka 25.	

Det finns begränsad erfarenhet av användningen av bypass-preparat eller faktor VIII under operationer och ingrepp. Användningen av bypass-preparat eller faktor VIII under operationer och ingrepp bestämdes av prövaren.

Om en genombrottsblödning inträffar ska patienter som får emicizumabprofylax omhändertas med tillgängliga behandlingar. För vägledning om bypass-preparat se avsnitt 4.4.

Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det en potential för ett immunsvaret hos patienter behandlade med emicizumab. Totalt testades 739 patienter för anti-emicizumab-antikroppar i de poolade studierna. Trettiosex patienter (4,9%) testades positivt för anti-emicizumab-antikroppar. Hos 19 patienter (2,6%) var anti-emicizumab-antikropparna neutraliserande *in vitro*. Av dessa 19 patienter, hade de neutraliserande anti-emicizumab-antikropparna ingen betydande klinisk påverkan på farmakokinetiken eller effekten av Hemlibra hos 15 patienter, medan sänkt plasmakoncentration av emicizumab observerades hos 4 patienter (0,5%). En patient (0,1%) med neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar och minskad plasmakoncentration av emicizumab fick effektförlust efter fem veckors behandling och avslutade behandlingen med Hemlibra. Sammantaget var säkerhetsprofilen för Hemlibra likvärdig mellan patienter med anti-emicizumab-antikroppar (inklusive de med neutraliserande antikroppar) och de utan (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Äldre

Användning av Hemlibra hos patienter från 65 års ålder med hemofili A stöds av studierna HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 och HAVEN 6. Baserat på begränsade data finns det inga belägg som tyder på en skillnad i effekt eller säkerhet hos patienter från 65 års ålder.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken av emicizumab bestämdes genom icke-kompartiment-analys hos friska frivilliga och genom att använda en populationsfarmakokinetisk analys av en databas bestående av 389 patienter med hemofili A.

Absorption

Efter subkutan administrering hos patienter med hemofili A var absorptionshalveringstiden (absorption från administreringsstället till systemisk cirkulation) 1,6 dagar.

Efter upprepade subkutana administreringar om 3 mg/kg en gång varje vecka under de första 4 veckorna hos patienter med hemofili A var medelvärdet ($\pm$ SD) för plasmakoncentrationernas dalvärde för emicizumab $52,6 \pm 13,6$ $\mu\text{g/ml}$ vid vecka 5.

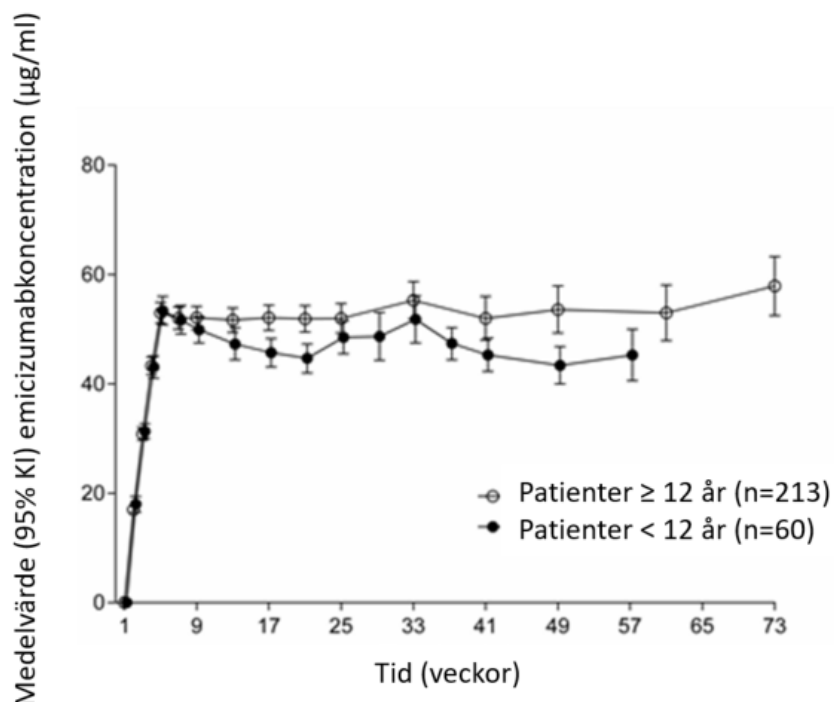
Det förutspådda medelvärdet ($\pm$ SD) för C_{through} och C_{max} och kvoten av $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ vid steady-state för den rekommenderade underhållsdoseringen 1,5 mg/kg en gång i veckan, 3 mg/kg varannan vecka eller 6 mg/kg var fjärde vecka visas i tabell 15.

Tabell 15 Medelvärde ($\pm$ SD) steady state-koncentrationer för emicizumab

	Underhållsdos		
Parametrar	1,5 mg/kg en gång i veckan	3 mg/kg varannan vecka	6 mg/kg var fjärde vecka
$C_{\text{max, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{medel, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{dal, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{\text{max}}/C_{\text{dal}}$ kvot	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{\text{medel, ss}}$ = medelkoncentrationen vid steady state; $C_{\text{max, ss}}$ = maximal plasmakoncentration vid steady state; $C_{\text{dal, ss}}$ = dalkoncentrationen vid steady state;. Farmakokinetiska parametrar deriverade från den populationsfarmakokinetiska modellen.			

Liknande farmakokinetiska profiler observerades efter dosering en gång i veckan (3 mg/kg/vecka i 4 veckor följt av 1,5 mg/kg/vecka) hos vuxna/ungdomar (≥ 12 år) och barn (< 12 år) (se figur 1).

Figur 1: Medelvärde ($\pm 95\%$ KI) av emicizumab plasmakoncentrations-tidsprofiler för patienter ≥ 12 år (studierna HAVEN 1 och HAVEN 3) jämfört med patienter < 12 år (studie HAVEN 2)



Hos friska frivilliga var den absoluta biotillgängligheten efter subkutan administrering av 1 mg/kg mellan 80,4 % och 93,1 % beroende på injektionsstället. Liknande farmakokinetiska profiler observerades efter subkutan administrering i buk, överarm och lår. Emicizumab kan administreras omväxlande vid dessa anatomiska platser (se avsnitt 4.2).

Distribution

Efter en enstaka intravenös dos om 0,25 mg/kg emicizumab hos friska frivilliga var distributionsvolymen vid steady state 106 ml/kg (dvs. 7,4 l för en 70 kg vuxen).

Distributionsvolymen (V/F), beräknad från den populationsfarmakokinetiska analysen, hos hemofili A-patienter efter flera subkutana doser av emicizumab var 10,4 l.

Metabolism

Metabolismen av emicizumab har inte studerats. IgG-antikroppar kataboliserar främst genom lysosomal proteolys för att sedan elimineras från eller återanvändas av kroppen.

Eliminering

Efter intravenös administrering av 0,25 mg/kg hos friska frivilliga var totalclearance av emicizumab 3,26 ml/kg/dag (dvs. 0,228 l/dag för en 70 kg vuxen) och genomsnittlig terminal halveringstid var 26,7 dagar.

Efter en enstaka subkutan injektion hos friska frivilliga var halveringstiden för eliminering ungefär 4 till 5 veckor.

Efter flera subkutana injektioner hos hemofili A-patienter var skenbart clearance 0,272 l/dag och den skenbara eliminationshalveringstiden var 26,8 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Emicizumab uppvisade dosproportionell farmakokinetik hos patienter med hemofili A efter den första dosen med Hemlibra över ett dosintervall som sträckte sig från 0,3 till 6 mg/kg. Exponeringen ($C_{medel,ss}$) av upprepade doser är jämförbara mellan 1,5 mg/kg varje vecka, 3 mg/kg varannan vecka och 6 mg/kg var fjärde vecka.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Effekten av ålder på farmakokinetiken av emicizumab bedömdes i en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade 5 småbarn (≥ 1 månad till < 2 år), 55 barn (under 12 år) och 50 ungdomar (12 till 17 år) med hemofili A. Ålder hade ingen påverkan på farmakokinetiken av emicizumab hos pediatrika patienter.

Äldre

Effekten av ålder på farmakokinetiken av emicizumab bedömdes i en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade tretton försökspersoner som var 65 år och äldre (inga försökspersoner var äldre än 77 år). Den relativa biotillgängligheten minskade med stigande ålder men inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken av emicizumab mellan försökspersoner < 65 år och försökspersoner ≥ 65 år observerades.

Etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser hos patienter med hemofili A visade att etnicitet inte hade någon påverkan på farmakokinetiken av emicizumab. Ingen dosjustering krävs för denna demografiska faktor.

Kön

Data hos kvinnliga patienter är för begränsade för att kunna dra några slutsatser.

Nedsatt njurfunktion

Inga dedikerade studier av effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av emicizumab har utförts.

De flesta av patienterna med hemofili A i den populationfarmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion ($n = 332$; kreatininclearance [CLcr] ≥ 90 ml/min) eller mildt nedsatt njurfunktion ($n = 27$; CLcr på 60-89 ml/min). Mildt nedsatt njurfunktion påverkade inte farmakokinetiken för emicizumab. Det finns begränsat med data tillgängliga för användning av Hemlibra hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (endast 2 patienter med CLcr på 30-59 ml/min) och inga data hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Påverkan av måttlig till gravt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av emicizumab kan inte fastställas.

Emicizumab är en monoklonal antikropp som rensas bort via katabolism snarare än renal utsöndring och en förändring av dos förväntas inte krävas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga dedikerade studier av effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av emicizumab har utförts. De flesta patienter med hemofili A i den populationsfarmakokinetiska analysen hade normal leverfunktion (bilirubin och ASAT $\leq$ övre normalvärdet (ULN), $n = 300$) eller mildt nedsatt leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN och ASAT $>$ ULN eller bilirubin från 1,0 till $1,5 \times$ ULN och oavsett ASAT, $n = 51$). Endast 6 patienter hade måttligt nedsatt leverfunktion ($1,5 \times$ ULN $<$ bilirubin $\leq 3 \times$ ULN och oavsett ASAT). Mildt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken av emicizumab (se avsnitt 4.2). Säkerhet och effekt av emicizumab har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion inkluderades i kliniska studier. Inga data finns tillgängliga för användningen av Hemlibra hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Emicizumab är en monoklonal antikropp som rensas bort via katabolism snarare än hepatisk metabolism och en förändring av dos förväntas inte krävas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Andra särskilda populationer

Modellering visar att mindre frekvent dosering hos patienter med hypoalbuminemi och låg kroppsvikt för sin ålder medför lägre emicizumabexponering; simuleringar indikerar att dessa patienter fortfarande skulle ha nytta av kliniskt meningsfull blödningskontroll. Inga patienter med sådana karaktäristika inkluderades i kliniska studier.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på studier av akut och upprepade doser, inklusive säkerhetsfarmakologiska effektmått och effektmått för reproduktiv toxicitet.

Fertilitet

Emicizumab orsakade inga förändringar hos de reproduktiva organen hos cynomolgusapor av han- eller honkön upp till den högsta testade dosen 30 mg/kg/vecka (motsvarande 11 gånger den humana exponeringen vid den högsta dosen 3 mg/kg/vecka baserat på AUC).

Teratogenicitet

Det finns inga data tillgängliga avseende potentiella biverkningar orsakade av emicizumab på embryofetal utveckling.

Reaktioner vid injektionsstället

Reversibel blödning, perivaskulär mononukleär cellinfiltration, degeneration/nekros av subkutis och svullnad av endotel i subkutis noterades hos djur efter subkutan injektion.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-arginin
L-histidin
L-asparaginsyra
Poloxamer 188
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga inkompatibiliteter mellan Hemlibra och polypropen- eller polykarbonatsprutor och nålar av rostfritt stål har observerats.

I avsaknad av kompatibilitetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 år.

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 år.

Oöppnade injektionsflaskor som tagits ut ur kylskåp kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30°C) i upp till 7 dagar.

Efter förvaring i rumstemperatur kan oöppnade injektionsflaskor ställas tillbaka i kylskåpet. Om en injektionsflaska förvarats utanför kylskåp och sedan ställs tillbaka ska den sammanräknade totala förvaringstiden utanför kylskåp inte överskrida 7 dagar. Injektionsflaskorna ska aldrig exponeras för temperaturer över 30°C. Injektionsflaskor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 7 dagar eller som exponerats för temperaturer över 30 °C ska kasseras.

Öppen injektionsflaska och fylld spruta

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet när det har förts över från injektionsflaskan till sprutan användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

3 ml injektionsflaska av genomskinligt typ I-glas med en butylgummipropp laminerad med en fluororesinfilm och försedd med en aluminiumförslutning och en grå avsnäppbar försegling av plast. Varje injektionsflaska innehåller 12 mg emicizumab i 0,4 ml injektionsvätska, lösning. Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

3 ml injektionsflaska av genomskinligt typ I-glas med en butylgummipropp laminerad med en fluororesinfilm och försedd med en aluminiumförslutning och en himmelsblå avsnäppbar försegling av plast. Varje injektionsflaska innehåller 30 mg emicizumab i 1 ml injektionsvätska, lösning. Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

3 ml injektionsflaska av genomskinligt typ I-glas med en butylgummipropp laminerad med en fluororessinfilm och försedd med en aluminiumförslutning och en lila avsnäppbar försegling av plast. Varje injektionsflaska innehåller 60 mg emicizumab i 0,4 ml injektionsvätska. Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

3 ml injektionsflaska av genomskinligt typ I-glas med en butylgummipropp laminerad med en fluororessinfilm och försedd med en aluminiumförslutning och en turkos avsnäppbar försegling av plast. Varje injektionsflaska innehåller 105 mg emicizumab i 0,7 ml injektionsvätska, lösning. Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

3 ml injektionsflaska av genomskinligt typ I-glas med en butylgummipropp laminerad med en fluororessinfilm och försedd med en aluminiumförslutning och en brun avsnäppbar försegling av plast. Varje injektionsflaska innehåller 150 mg emicizumab i 1 ml injektionsvätska. Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

3 ml injektionsflaska av genomskinligt typ I-glas med en butylgummipropp laminerad med en fluororessinfilm och försedd med en aluminiumförslutning och en gul avsnäppbar försegling av plast. Varje injektionsflaska innehåller 300 mg emicizumab i 2 ml injektionsvätska. Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hemlibra lösning är steril, fri från konserveringsmedel och klar att använda för subkutan injektion utan att behöva spädas.

Hemlibra ska inspekteras visuellt före administrering för att säkerställa att lösningen är fri från partiklar och missfärgningar. Hemlibra är en färglös till svagt gul lösning. Lösningen ska kasseras om det finns synliga partiklar eller om produkten är missfärgad.

Får ej skakas.

Hemlibra injektionsflaskor med injektionsvätska, lösning är endast avsedda för engångsbruk.

En spruta, en överföringsnål med filter eller en flaskadapter med filter samt en injektionsnål behövs för att dra upp Hemlibralösning från injektionsflaskan och injicera den subkutant.

Se rekommenderade egenskaper nedan:

En 1 ml spruta bör användas för injektioner upp till 1 ml av Hemlibralösning medan en 2 till 3 ml spruta bör användas för injektioner över 1 ml och upp till 2 ml.

Se Hemlibra ”Användarinstruktioner” för hanteringsinstruktioner när flera injektionsflaskor ska kombineras i en spruta. Olika koncentrationer på injektionsflaskor (30 mg/ml och 150 mg/ml) ska inte kombineras i samma injektion för att administrera den förskrivna dosen.

1 ml spruta

Kriterier: genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-lock-spets, 0,01 ml gradering.

2 till 3 ml spruta

Kriterier: genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-lock-spets, 0,1 ml gradering.

Överföringsnål med filter

Kriterier för överföringsnål med filter: rostfritt stål med Luer-lock-anslutning, gauge 18 G, längd 35 mm (1½"), med ett filter på 5 mikrometer och företrädesvis med halvtrubbig spets.

Flaskadapter med filter

Kriterier för flaskadapter med filter: polypropen med Luer-lock-anslutning, med inbyggt filter på 5 mikrometer, passande injektionsflaska med 15 mm halsdiameter.

Injektionsnål

Kriterier: rostfritt stål med Luer-lock-anslutning, gauge 26 G (acceptabelt intervall 25-27 gauge), längd företrädesvis 9 mm (3/8") eller maximalt 13 mm (½"), företrädesvis med en nålsäkerhetsanordning.

Se avsnitt 4.2 och bipacksedel (avsnitt 7 Användarinstruktioner) för ytterligare information om administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

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

EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml)

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 23 februari 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 15 september 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Hemlibra ska innehavaren av godkännandet för försäljning i varje medlemsland enas med den nationella behöriga myndigheten om innehåll och format av utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedium, distributionssätt och andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att öka kommunikation och utbildning för sjukvård och patient kring de viktiga identifierade riskerna tromboemboliska händelser och trombotisk mikroangiopati (TMA) i samband med samtidig användning av emicizumab och aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (aPCC) och den viktiga potentiella risken för livshotande blödning på grund av misstolkning av standardkoagulationstester (opålitliga hos patienter behandlade med emicizumab) och ge information om hur man hanterar dem.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla hälso- och sjukvårdspersonal, patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, dispensera eller använda Hemlibra och laboratoriepersonal i varje medlemsland där Hemlibra marknadsförs, har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för sjukvårdspersonal
- Utbildningsmaterial för patient- och vårdgivare
- Utbildningsmaterial för laboratoriepersonal
- Patientkort

Utbildningsmaterialet för sjukvårdspersonal ska innehålla:

- Produktresumén
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

- **Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande nyckelelement:

- Kort introduktion till emicizumab (substansklassificering, verkningsmekanism, farmakodynamik och indikation)
- Relevant information (t.ex. allvarlighetsgrad, svårighetsgrad, frekvens, tid till uppkomst, reversibilitet enligt vad som är relevant) om följande säkerhetsproblem i samband med användningen av Hemlibra:
 - Tromboemboliska händelser kopplade till samtidig användning av emicizumab och aPCC
 - TMA kopplad till samtidig användning av emicizumab och aPCC
 - Livshotande blödning till följd av misstolkning av standard koagulationstester (opålitliga hos patienter behandlade med emicizumab)
- Riktlinjer för användning av bypass-preparat samtidigt med emicizumab, inklusive följande information:
 - Profylaktisk behandling med bypass-preparat ska avslutas dagen innan behandling med emicizumab startas;
 - Läkare bör diskutera och informera alla sina patienter/vårdgivare om den exakta dosen och doseringsschemat för bypass-preparat, om det krävs, vid samtidig användning av emicizumabprofylax.
 - Emicizumabprofylax ökar patientens koagulationsförmåga och dos och duration av behandling med bypass-preparat kan behöva justeras beroende på området och omfattningen av blödningen och patientens kliniska tillstånd.
 - För alla hemostatika (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc) ska hänsyn tas till att verifiera blödningar före upprepad dosering;
 - Användning av aPCC ska undvikas såvida inga andra behandlingsmöjligheter/-alternativ finns tillgängliga och doseringsrekommendationer för aPCC om aPCC är det enda alternativet;
 - Behandlande läkare måste noggrant väga risken för TMA och tromboembolism mot risken för blödning när behandling med aPCC övervägs

- Information om emicizumabs påverkan på vissa laboratorietest av koagulationen vilket påverkar deras pålitlighet vid behandling med emicizumab och varningar om att dessa test inte ska användas för att mäta emicizumabaktivitet, fastställa dosering för faktorerersättning eller mäta faktor VIII-inhibitorer.
- Information om analyser och metoder som inte påverkas av emicizumab som kan användas för att utvärdera koagulationsparametrar under behandling, med specifika överväganden för kromogena FVIII-aktivitetsanalyser;
- Angivelse av laboratorietest som inte påverkas av emicizumab;
- Påminnelse om att alla patienter som får behandling med emicizumab ska ges ett patientkort och påminnas om att alltid bära det med sig och visa det för all hälso- och sjukvårdspersonal som kan tänkas behandla dem och till laboratoriepersonal som ska utföra deras koagulationstester;
- Påminnelse om att rapportera biverkningar förknippade med användningen av emicizumab

Utbildningsmaterialet för patient- och vårdgivare ska innehålla

- Bipacksedeln
- Guide för patient/vårdgivare
- **Guiden för patient/vårdgivare** ska innehålla följande nyckelbudskap:
 - Vad emicizumab är, hur emicizumab har testats och hur emicizumab ska användas;
 - Varningar om riskerna kopplade med samtidig användning av bypass-preparat och Hemlibra och att patienterna ska diskutera med sin läkare om de får aPCC när de förskrivs Hemlibra eller under tiden de får Hemlibra
 - Beskrivningar av sjukdomstecken och symtom av följande säkerhetsproblem och påminnelse om vikten av att omedelbart sluta använda Hemlibra och aPCC samt meddela behandlande läkare om symtom uppstår:
 - Destruktion av röda blodkroppar (TMA)
 - Blodproppar (tromboembolism)
 - Information om att patienterna kommer att få ett patientkort och påminnelse om att alltid ha med sig patientkortet och visa det för all hälso- och sjukvårdspersonal som kan komma att behandla dem;
 - Information om emicizumabs påverkan på vissa laboratorietest av koagulationen vilket påverkar dess pålitlighet och vikten av att visa patientkortet för all hälso- och sjukvårdspersonal som kan komma att behandla dem och till laboratoriepersonal som ska utföra deras koagulationstester;
 - Påminnelse om att rapportera biverkningar förknippade med användningen av emicizumab.

Utbildningsmaterialet för laboratoriepersonal ska innehålla:

- Produktresumén
- Guide för laboratoriepersonal
- **Guiden för laboratoriepersonal** ska innehålla följande nyckelbudskap:
 - Substansklassificering, verkningsmekanism, farmakodynamik och indikation för emicizumab;
 - Information om emicizumabs påverkan på vissa laboratorietest av koagulationen vilket påverkar dess pålitlighet och inte på ett korrekt sätt visar patientens underliggande hemostatiska status under emicizumabprofylax. Varningar om att dessa test inte ska användas för att mäta emicizumabaktivitet, fastställa dosering för faktorerersättning eller mäta faktor VIII-antikroppar;
 - Information om analyser och metoder som inte påverkas av emicizumab som kan användas för att utvärdera koagulationsparametrar under behandling, med specifika överväganden för kromogena aktivitetsanalyser;
 - Angivelse av laboratorietest som inte påverkas av emicizumab;
 - Rekommendation om att laboratoriechefen kontaktar patientens behandlande läkare för att diskutera eventuella avvikande testresultat.

Patientkortet ska innehålla följande nyckelbudskap:

- Instruktioner till patienter om att alltid bära med sig kortet, inklusive vid nödsituationer och visa det vid besök hos läkare, vårdgivare och laboratorie- eller apotekspersonal för att informera dem om behandling med emicizumab och risker;
- Information om allvarliga, livshotande tromboemboliska händelser eller TMA händelser som har observerats vid samtidig användning med emicizumab och aPCC hos patienter som står på emicizumabprofylax;
- Riktlinjer för användning av bypass-preparat samtidigt med emicizumab och doseringsrekommendationer för patienter som kräver behandling med dessa läkemedel i samband med kirurgi;
- Varningar för emicizumabs påverkan på vissa laboratorietest av koagulationen som påverkar dess pålitlighet och information om att enkelfaktoranalyser som använder sig av kromogena eller immunbaserade metoder inte påverkas av emicizumab och kan användas för att bedöma koagulationsparametrar under behandling, med specifika överväganden för kromogena faktor VIII-aktivitetsanalyser;
- Kontaktuppgifter till patientens förskrivare av emicizumab.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 0,4 ml innehåller 12 mg emicizumab med en koncentration av 30 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyra, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
0,4 ml=12 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning
Får ej skakas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1271/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

hemlibra 12 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab
För subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får ej skakas

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,4 ml=12 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 1 ml innehåller 30 mg emicizumab med en koncentration av 30 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyra, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
1 ml=30 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning
Får ej skakas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1271/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

hemlibra 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab
För subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får ej skakas

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1 ml=30 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 0,4 ml innehåller 60 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyra, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
0,4 ml=60 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning
Får ej skakas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1271/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

hemlibra 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab
För subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får ej skakas

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,4 ml=60 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 0,7 ml innehåller 105 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyra, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
0,7 ml=105 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning
Får ej skakas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1271/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

hemlibra 105 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab
För subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får ej skakas

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,7 ml=105 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 1 ml innehåller 150 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyra, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
1 ml=150 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning
Får ej skakas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1271/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

hemlibra 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hemlibra 150 mg/ ml injektionsvätska, lösning
emicizumab
För subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får ej skakas

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1 ml=150 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 2 ml innehåller 300 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyra, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
2 ml=300 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning
Får ej skakas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1271/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

hemlibra 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning
emicizumab
För subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får ej skakas

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2 ml=300 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Hemlibra 30 mg/1 ml injektionsvätska, lösning emicizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Förutom denna bipacksedel kommer din läkare att ge dig ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till. Bär alltid med dig patientkortet.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Hemlibra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Hemlibra
3. Hur du använder Hemlibra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hemlibra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Användarinstruktioner

1. Vad Hemlibra är och vad det används för

Vad Hemlibra är

Hemlibra innehåller den aktiva substansen emicizumab. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas monoklonala antikroppar. Monoklonala antikroppar är en typ av protein som känner igen och binder till ett mål i kroppen.

Vad Hemlibra används för

Hemlibra är ett läkemedel som används för att behandla patienter i alla åldrar med hemofili A (medfödd faktor VIII brist):

- som har utvecklat inhiberande antikroppar mot faktor VIII
- som inte har utvecklat inhiberande antikroppar mot faktor VIII med:
 - svår sjukdom (blodnivåerna av faktor VIII är mindre än 1%)
 - moderat sjukdom (blodnivåerna av faktor VIII är från 1% till 5%) med allvarlig blödningsfenotyp.

Hemofili A är en ärftlig sjukdom som orsakas av brist på faktor VIII, som är en nödvändig substans som krävs för att blodet ska levra sig (koagulera) och stoppa alla sorters blödningar.

Läkemedlet förhindrar blödning eller minskar blödningsepisoder hos patienter med denna sjukdom.

Vissa patienter med hemofili A kan utveckla inhibitorer mot faktor VIII (antikroppar mot faktor VIII) som förhindrar att ersättningsfaktor VIII fungerar.

Hur Hemlibra fungerar

Hemlibra återställer funktionen av saknat aktiverat faktor VIII som behövs för effektiv koagulation (levring) av blodet. Hemlibras struktur skiljer sig från faktor VIII och därför påverkas Hemlibra inte av faktor VIII-inhibitorerna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Hemlibra

Använd inte Hemlibra

- om du är allergisk mot emicizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Hemlibra.

Varningar och försiktighet

Innan du börjar använda Hemlibra är det mycket viktigt att tala med din läkare om användning av läkemedel som har faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet, s.k. ”bypass-preparat” (läkemedel som hjälper blodet att leva sig men fungerar på ett annat sätt än faktor VIII). **Detta beror på att behandlingen med sådana läkemedel kan behöva ändras medan du får Hemlibra.** Exempel på sådana läkemedel inkluderar aktiverat protrombinkomplex-koncentrat (aPCC) och rekombinant FVIIa (rFVIIa). Allvarliga och potentiellt livshotande biverkningar kan inträffa när aPCC används hos patienter som också får Hemlibra:

Allvarliga biverkningar av att använda aPCC under behandling med Hemlibra.

- **Nedbrytning av röda blodkroppar (trombotisk mikroangiopati)**
 - Detta är ett allvarligt tillstånd som kan vara livshotande.
 - När människor har detta tillstånd kan insidan av blodkärlen skadas och blodproppar kan utvecklas i små blodkärl. I vissa fall kan detta orsaka skador på njurarna och andra organ.
 - Var försiktig om du har hög risk för att drabbas av detta tillstånd (har haft detta tillstånd tidigare eller har en släkting som har haft det), eller om du tar läkemedel som kan öka risken för att utveckla detta tillstånd såsom ciklosporin, kinin eller takrolimus.
 - Det är viktigt att känna igen symtomen på trombotisk mikroangiopati om du skulle utveckla detta tillstånd (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” för en lista på symtom).

Sluta använda Hemlibra och aPCC och tala omedelbart med en läkare om du eller din vårdgivare märker några symtom på trombotisk mikroangiopati.

- **Blodproppar (tromboembolism)**
 - I sällsynta fall kan en blodpropp bildas inuti blodkärl och blockera dem vilket kan vara livshotande.
 - Det är viktigt att känna igen symtomen på sådana blodproppar ifall de utvecklas (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” för en lista på symtom).

Sluta använda Hemlibra och aPCC och tala omedelbart med en läkare om du eller din vårdgivare märker några symtom på blodproppar i blodkärl.

Annan viktig information gällande Hemlibra

- **Antikroppsbildning (immunogenicitet)**
 - Du kan märka att blödningar inte kan kontrolleras med din ordinerade dos av detta läkemedel. Det kan bero på utvecklingen av antikroppar mot detta läkemedel.

Tala omedelbart med din läkare om du eller din vårdgivare noterar en ökning av blödningar. Din läkare kan besluta att ändra din behandling om detta läkemedel inte längre fungerar för dig.

Barn yngre än ett år

Hos barn som är yngre än ett år är blodsystemet fortfarande under utveckling. Om barnet är yngre än ett år kan din läkare enbart förskriva Hemlibra efter att noggrant ha vägt de förväntade fördelarna mot riskerna med att använda det här läkemedlet.

Andra läkemedel och Hemlibra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

- Användning av bypass-preparat samtidigt som du får Hemlibra
 - **Tala med din läkare innan du börjar använda Hemlibra och följ noggrant deras instruktioner för när bypass-preparat ska användas samt vilken dos och vilket schema du ska använda.** Hemlibra ökar förmågan hos ditt blod att levera sig. Därför kan dosen av bypass-preparat som krävs vara lägre än den dos du använde innan du startade Hemlibra.
 - **Använd enbart aPCC om** inte några andra behandlingsalternativ kan användas. Om aPCC ändå krävs, tala med din läkare om du känner att du behöver mer än totalt 50 enheter/kg av aPCC. För mer information om användningen av aPCC medan du får Hemlibra se avsnitt 2: ”Allvarliga biverkningar av att använda aPCC under behandling med Hemlibra”.
 - Trots begränsad erfarenhet av samtidig användning av antifibrinolytika (läkemedel som får blodet att koagulera) med aPCC eller rFVVa hos patienter som behandlas med Hemlibra bör du känna till att det finns risk för blodproppssjukdomar när antifibrinolytika ges intravenöst i kombination med aPCC eller rFVIIa.

Laboratorietester

Tala om för din läkare om du använder Hemlibra innan du ska ta prover för att mäta hur väl ditt blod leverar sig. Detta beror på att Hemlibra i blodet kan störa några laborietester, vilket leder till felaktiga resultat.

Graviditet och amning

- Du ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med Hemlibra och under 6 månader efter din sista injektion med Hemlibra.
- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer att överväga fördelarna för dig med att du tar Hemlibra mot riskerna för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att detta läkemedel påverkar din förmåga att köra bil eller använda några verktyg eller maskiner.

3. Hur du använder Hemlibra

Hemlibra tillhandahålls i injektionsflaskor för engångsbruk i form av en lösning som är färdig att använda utan att först behöva spädas. En läkare kvalificerad att ta hand om patienter med hemofili kommer att starta din behandling med Hemlibra. Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare om du är osäker.

Föra anteckningar

Anteckna namn och tillverkningssatsnummer på läkemedlet varje gång du använder Hemlibra.

Hur mycket Hemlibra du ska använda

Dosen av Hemlibra beror på din vikt och din läkare kommer att räkna ut mängden (i mg) och motsvarande volym av Hemlibra (i ml) som ska injiceras, enligt följande:

- Dosering av laddningsdos: Vecka 1 till 4: Dosen är 3 milligram för varje kilo du väger och injiceras en gång varje vecka.
- Dosering av underhållsdos: Från vecka 5 och framåt: Dosen är antingen 1,5 milligram för varje kg du väger, injicerat en gång per vecka, 3 milligram för varje kg du väger, injicerat varannan vecka, eller 6 milligram för varje kg du väger, injicerat var fjärde vecka.

Beslutet att använda antingen 1,5 mg/kg en gång per vecka, 3 mg/kg varannan vecka eller 6 mg/kg var fjärde vecka som underhållsdos ska fattas i samråd med din läkare och din vårdgivare, om sådan finns.

Olika Hemlibrakoncentrationer (30 mg/ml och 150 mg/ml) **ska inte** kombineras i samma injektion när den totala volymen ska injiceras.

Mängden Hemlibralösning som ges vid varje injektion får inte vara större än 2 ml.

Hur Hemlibra ges

Om du själv injicerar Hemlibra eller om din vårdgivare ger injektionen måste du eller din vårdgivare noggrant läsa och följa instruktionerna i avsnitt 7, "Användarinstruktioner".

- Hemlibra ges som en injektion under huden (subkutan).
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig hur Hemlibra ska injiceras.
- När du har blivit tränad ska du själv, eller med hjälp av din vårdgivare, kunna injicera detta läkemedel hemma.
- För att föra in nålen korrekt under huden, nyp tag om ett veck av lös hud vid det rengjorda injektionsstället med din fria hand. Att nypa tag om huden är viktigt för att säkerställa att du injicerar under huden (in i fettvävnaden) men inte djupare (in i en muskel). Att injicera in i en muskel kan orsaka obehag.
- Förbered och ge injektionen under rena och bakteriefria förhållanden med aseptisk teknik. Du kommer få mer information om detta av din läkare eller sjuksköterska.

Var Hemlibra ska injiceras

- Din läkare kommer att visa dig vilka områden av kroppen som är lämpliga för injektion av Hemlibra.
- De rekommenderade ställena att ge en injektion är: framsidan av midjan (nedre delen av buken), överarmens utsida eller framsidan av låren. Använd enbart de rekommenderade injektionsställena.
- För varje ny injektion, använd ett annat område på kroppen än det du använde tidigare.
- Ge inte injektioner där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård eller i områden där det finns födelsemärken eller ärr.
- När du använder Hemlibra ska eventuella andra läkemedel som injiceras under huden ges i ett annat område.

Använda sprutor och nålar

- En spruta, en överföringsnål med ett filter på 5 mikrometer eller en flaskadapter med filter på 5 mikrometer samt en injektionsnål används för att dra upp Hemlibralösning från injektionsflaskan och injicera det under huden.
- Sprutor, överföringsnålar med filter eller flaskadapter med filter samt injektionsnålar kommer inte med i denna förpackning. För ytterligare information se avsnitt 6 "Vad som behövs vid användning av Hemlibra och inte finns med i förpackningen".
- Se till att du använder en ny injektionsnål till varje injektion och kassera den efter en användning.
- En 1 ml spruta ska användas för injektioner upp till 1 ml av Hemlibralösning.
- En 2 till 3 ml spruta ska användas för injektioner med mer än 1 ml och upp till 2 ml av Hemlibralösning.

Användning för barn och ungdomar

Hemlibra kan användas hos ungdomar och barn i alla åldrar.

- Ett barn kan själv injicera detta läkemedel förutsatt att barnets sjukvårdsgivare och förälder eller vårdgivare är överens om det. Självinjektion för barn under 7 års ålder rekommenderas inte.

Om du använt för stor mängd av Hemlibra

Om du använder mer Hemlibra än du borde, tala omedelbart om det för din läkare. Detta eftersom du riskerar att utveckla biverkningar såsom blodproppar. Använd alltid Hemlibra exakt som din läkare har sagt och kontrollera med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Om du har glömt att använda Hemlibra

- Om du glömmer att ta din schemalagda injektion, injicera den glömda dosen så snart som möjligt före dagen för din nästa schemalagda dos. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet enligt schemat. Injicera inte två doser under samma dag för att kompensera för glömd dos.
- Om du är osäker på hur du ska göra, fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du slutar att använda Hemlibra

Sluta inte använda Hemlibra utan att först tala med din läkare. Om du slutar att använda Hemlibra kanske du inte längre är skyddad mot blödningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar av att använda aPCC under behandling med Hemlibra

Sluta använda Hemlibra och aPCC och kontakta omedelbart läkare om du eller din vårdgivare märker någon av följande biverkningar:

- **Nedbrytning av röda blodkroppar (trombotisk mikroangiopati):**
 - förvirring, svaghet, svullnad av armar och ben, gulfärgning av hud eller ögon, diffus smärta i mage eller rygg, illamående, kräkning eller mindre mängd urin – dessa symtom kan vara tecken på trombotisk mikroangiopati.

- **Blodproppar (tromboembolism):**

- svullnad, värme, smärta eller rodnad – dessa symtom kan vara tecken på en blodpropp i en ven nära hudytan.
- huvudvärk, domningar i ansiktet, ögonsmärta eller svullnad eller problem med din syn - dessa symtom kan vara tecken på en blodpropp i en ven bakom ditt öga.
- svärtning av huden – detta symtom kan vara ett tecken på allvarlig skada av hudvävnaden.

Andra biverkningar vid användning av Hemlibra

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- reaktion i området där injektionen ges (rodnad, klåda, smärta)
- huvudvärk
- ledsmärta

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- feber
- muskelvärk
- diarré
- kliande utslag eller nässelfeber
- hudutslag

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- nedbrytning av röda blodkroppar (trombotisk mikroangiopati)
- blodpropp i en ven bakom ditt öga (kavernös sinustrombos)
- allvarlig skada av hudvävnaden (hudnekros)
- blodpropp i en ven nära hudytan (ytlig tromboflebit)
- svullet ansikte, tunga och/eller hals och/eller svårigheter att svälja, eller nässelutslag, tillsammans med svårigheter att andas, vilket tyder på ett angioödem
- utebliven effekt eller minskad effekt av behandlingen

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Hemlibra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnade injektionsflaskor som har tagits ut ur kylskåp kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 7 dagar. Efter förvaring i rumstemperatur kan oöppnade injektionsflaskor ställas tillbaka i kylskåpet. Den totala förvaringstiden vid rumstemperatur ska inte vara längre än 7 dagar.

Injektionsflaskor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 7 dagar eller som exponerats för temperaturer över 30 °C ska kasseras.

När Hemlibra har förts över från injektionsflaskan till sprutan ska det användas omedelbart. Förvara inte sprutan med lösningen i kylskåp.

Innan du använder detta läkemedel, kontrollera att lösningen inte innehåller några partiklar eller missfärgningar. Lösningen ska vara färglös till svagt gul. Använd inte detta läkemedel om du märker att det är grumligt, missfärgat eller innehåller synliga partiklar.

Kassera eventuell oanvänd lösning på lämpligt sätt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är emicizumab. Varje injektionsflaska med Hemlibra innehåller 12 mg (0,4 ml med en koncentration av 30 mg/ml) eller 30 mg (1 ml med en koncentration av 30 mg/ml) emicizumab.
- Övriga innehållsämnen är L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyra, poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hemlibra är en injektionsvätska, lösning. Den har en färglös till svagt gul vätska.

Varje förpackning med Hemlibra innehåller 1 injektionsflaska av glas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Vad som behövs vid användning av Hemlibra och inte finns med i förpackningen

En spruta, en överföringsnål med filter eller en flaskadapter med filter samt en injektionsnål behövs för att dra upp Hemlibralösning från injektionsflaskan till sprutan och injicera det under huden (se avsnitt 7, "Användarinstruktioner").

Sprutor

- **1 ml spruta:** genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-lock-spets, 0,01 ml gradering **eller**
- **2 till 3 ml spruta:** genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-lock-spets, 0,1 ml gradering.

Notera: Använd sprutor som har kolv med ett litet dödutrymme (LDS) när flaskadapter med filter används.

Överföringsenheter och nålar

- **Överföringsnål med filter:** Rostfritt stål med Luer-lock-anslutning, gauge 18 G, längd 35 mm (1½"), med ett filter på 5 mikrometer och företrädesvis med halvtrubbig spets **eller**
- **flaskadapter med filter:** Polypropen med Luer-lock-anslutning, med inbyggt filter på 5 mikrometer, passande injektionsflaska med en yttre halsdiameter på 15 mm **och**
- **injektionsnål:** Rostfritt stål med Luer-lock-anslutning, gauge 26 G (acceptabelt intervall: 25-27 gauge), längd företrädesvis 9 mm (3/8") eller maximalt 13 mm (½"), företrädesvis med nålsäkerhetsanordning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Frankrike

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

7. Användarinstruktioner

Överföringsnål med filter Valbart alternativ (för överföring av läkemedel från injektionsflaska till spruta)



Användarinstruktioner
Hemlibra
Injektion
En-dos injektionsflaska

Du måste läsa, förstå och följa användarinstruktionerna innan du injicerar Hemlibra. Din vårdgivare ska visa dig hur du förbereder, mäter och injicerar Hemlibra på ett korrekt sätt innan du använder det för första gången. Fråga din vårdgivare om du har några frågor.

Viktig information:

Använd dig inte av dessa anvisningar om du använder en flaskadapter för att dra upp Hemlibra från injektionsflaskan. Dessa anvisningar gäller endast om du använder överföringsnål.

- Injicera **inte** dig själv eller någon annan om du inte först har visats hur du gör detta av din vårdgivare.
- Säkerställ att namnet Hemlibra finns på kartongen och injektionsflaskans etikett.
- Innan du öppnar injektionsflaskan, läs på etiketten och säkerställ att du har den/de korrekta läkemedelsstyrkorna för att ge den förskrivna dosen. Du kan behöva använda fler än 1 injektionsflaska för att ge dig själv den korrekta dosen.
- Kontrollera utgångsdatum på kartongen och injektionsflaskans etikett. Använd **inte** om utgångsdatumet har passerat.
- **Använd enbart injektionsflaskan en gång.** Efter att du har injicerat din dos, kassera eventuellt oanvänt Hemlibra som finns kvar i injektionsflaskan. Spara inte oanvänt läkemedel i injektionsflaskan för senare användning.
- **Använd enbart de sprutor, överföringsnålar och injektionsnålar som din vårdgivare förskriver.**
- **Använd endast sprutorna, överföringsnålarna och injektionsnålarna en gång. Kassera använda nålskydd, injektionsflaskor, sprutor och nålar.**
- Om din förskrivna dos är högre än 2 ml kommer du behöva mer än en subkutan injektion av Hemlibra; kontakta din vårdgivare för injektionsinstruktioner.
- Du får enbart injicera Hemlibra under huden.

Förvaring av Hemlibra injektionsflaskor:

- Förvara injektionsflaskan i kylskåp (2 °C-8 °C). Får **ej** frysas.
- Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Öppnade injektionsflaskor som har tagits ut ur kylskåp kan förvaras i rumstemperatur (under 30 °C) i upp till 7 dagar. Efter förvaring i rumstemperatur kan öppnade injektionsflaskor ställas tillbaka i kylskåpet. Den totala förvaringstiden (total tid utanför kylskåp) vid rumstemperatur ska inte vara längre än 7 dagar.
- Kassera injektionsflaskor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 7 dagar eller som har varit i temperaturer över 30 °C.
- Förvara injektionsflaskorna utom syn- och räckhåll för barn.
- Ta ut injektionsflaskan ur kylskåpet 15 minuter före användning för att uppnå rumstemperatur (under 30 °C) innan en injektion förbereds.
- Skaka **inte** injektionsflaskan.

Förvaring av nålar och sprutor:

- Förvara överföringsnålen, injektionsnålen och sprutan på ett torrt ställe.
- Förvara överföringsnålen, injektionsnålen och sprutan utom syn- och räckhåll för barn.

Inspektera läkemedlet och dina hjälpmedel:

- Samla ihop alla hjälpmedel angivna nedan för att förbereda och ge injektionen.
- **Kontrollera** utgångsdatum på kartongen, injektionsflaskans etikett och på hjälpmedlen angivna nedan. Använd **inte** om utgångsdatumet har passerat.
- Använd **inte** injektionsflaskan om:
 - Läkemedlet är grumligt, simmigt eller färgat.
 - Läkemedlet innehåller partiklar.
 - Locket som täcker proppen saknas.
- Inspektera hjälpmedlen för skador. Använd **inte** om de verkar vara skadade eller har tappats.
- Placera hjälpmedlen på en ren, väl upplyst och plan arbetsyta.

Inkluderat i kartongen:

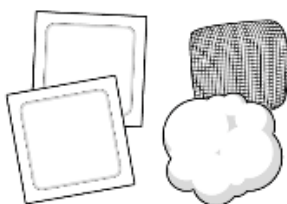


- **Injektionsflaska med läkemedel**

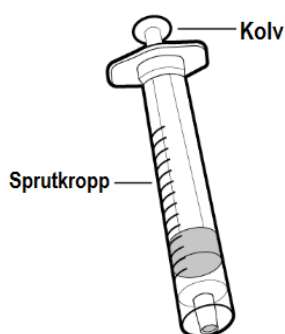


- **Hemlibra användarinstruktioner**

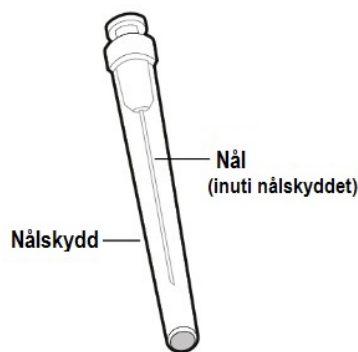
Inte inkluderat i kartongen:



- **Alkoholsvabbar**
Notera: Om du behöver använda mer än en injektionsflaska för att injicera din förskrivna dos måste du använda en ny alkoholsvabb för varje injektionsflaska.
- **Förband**
- **Bomullstuss**



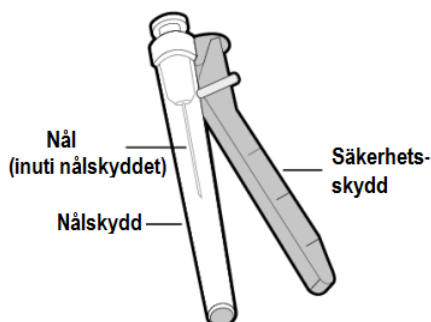
- **Spruta**
För injektioner upp till 1 ml, använd en **1 ml spruta**.
- För injektioner mellan 1 ml och 2 ml, använd en **2 ml- eller 3 ml-spruta**.
- **Notera:** Använd **inte** 2 ml- eller 3 ml-spruta för doser upp till 1 ml.



- **18G Överföringsnål med filter på 5 mikrometer**

Notera: Om du behöver använda mer än en injektionsflaska för att injicera din förskrivna dos måste du använda en ny överföringsnål till varje injektionsflaska.

- Använd **inte** överföringsnålen till att injicera läkemedlet



- **Injektionsnål med säkerhetsskydd**

(används för att injicera läkemedlet)

- Använd **inte** injektionsnålen till att dra upp läkemedel från injektionsflaskan.

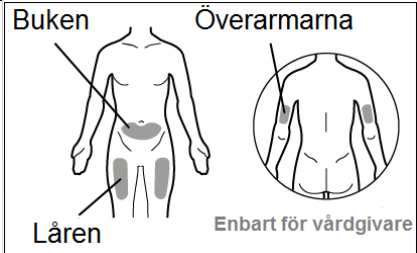


- **Kanylbehållare**

Förbered dig:

	• Före användning, låt injektionsflaskan/-flaskorna uppnå rumstemperatur i ungefär 15 min. på en ren och plan yta. Undvik direkt solljus. • Försök inte värma upp injektionsflaskan på något annat sätt. • Tvätta händerna noga med tvål och vatten.
--	--

Välja ut och förbereda ett injektionsställe:

	• Rengör injektionsstället med en alkoholsvabb. • Låt huden lufttorka i ungefär 10 sekunder. • Rör inte, fläkta inte och blås inte på det rengjorda området före injektionen.
---	--

För injektion kan du använda:

- Låret (framsida och mitt på).
- Magområdet (buk), förutom området 5 cm kring naveln.
- Överarmens utsida (enbart om annan person ger injektionen).
- Använd olika injektionsställen till varje injektion, minst 2,5 cm från det område du använde vid någon tidigare injektion.
- Injicera **inte** i områden som kan irriteras av ett bälte eller midjeband.
- Injicera inte in i födelsemärken, ärr, blåmärken eller områden där huden är känslig/öm, rodnad, hård eller huden är skadad.

Förbereda sprutan för injektion

- När sprutan har fyllts med läkemedlet måste injektionen ges omedelbart.
- När injektionsnålens nålskydd har tagits av måste läkemedlet i sprutan injiceras under huden inom 5 minuter.
- Rör **inte** vid exponerade nålar och placera dem inte på någon yta när nålskyddet har tagits av.
- Använd **inte** sprutan om nålen vidrört någon yta.

Viktig information efter injektionen

- Om du ser bloddroppar vid injektionsstället kan du pressa en steril bomullstuss eller förband över injektionsstället i minst 10 sekunder tills blödningen har slutat.
- Om du har blåmärken (litet område med blödning under huden) kan en isblåsa också försiktigt tryckas mot området. Om blödningen inte upphör, kontakta hälso- och sjukvårdspersonal.
- Gnugga **inte** på injektionsstället efter injektionen.

Kassering av läkemedlet och hjälpmedlen

Viktigt: Förvara alltid kanylbehållaren utom räckhåll för barn.

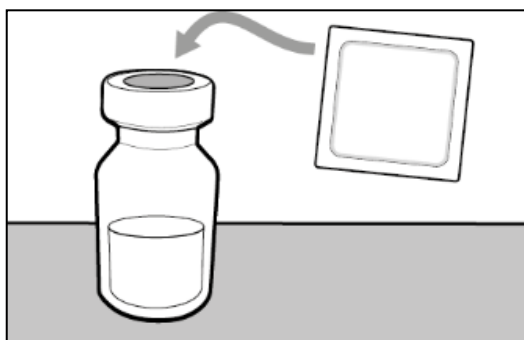
- **Kasta alla använda nålskydd, injektionsflaskor, nålar och sprutor i kanylbehållare eller punktionssäker behållare.**
- Lagg dina använda nålar och sprutor i en kanylbehållare direkt efter användning. Släng inte några lösa nålskydd, injektionsflaskor, nålar eller sprutor i hushållssoporna.
- Om du inte har en kanylbehållare kan du använda en hushållsbehållare som är:
 - Gjord av hårdplast
 - Kan stängas med ett tätslutande, sticksäkert lock utan att några vassa delar kan komma ut.
 - Upprätt och stabil under användning.
 - Säker mot läckor.
 - Ordentligt märkt för att varna för riskavfall inuti behållaren.
- När kanylbehållaren nästan är full behöver du följa dina lokala riktlinjer för hur du kasserar kanylbehållaren på rätt sätt.
- Släng **inte** någon kanylbehållare i hushållssoporna om inte dina lokala riktlinjer tillåter detta. Återvinn **inte** din kanylbehållare.

1. FÖRBEREDELSE

Steg 1. Ta bort locket från injektionsflaskan och rengör injektionsflaskans ovansida

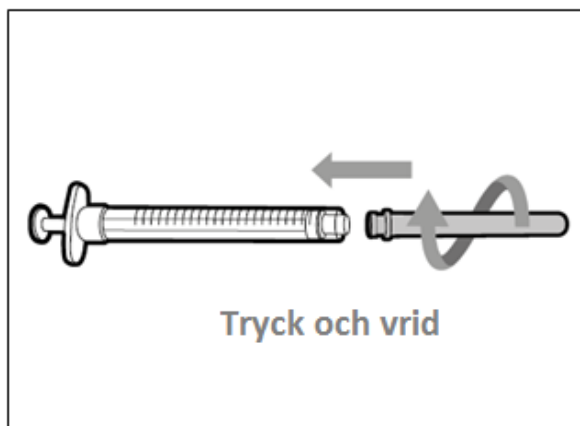


- Ta av locket från injektionsflaskan.
- Släng locket i kanylbehållaren.

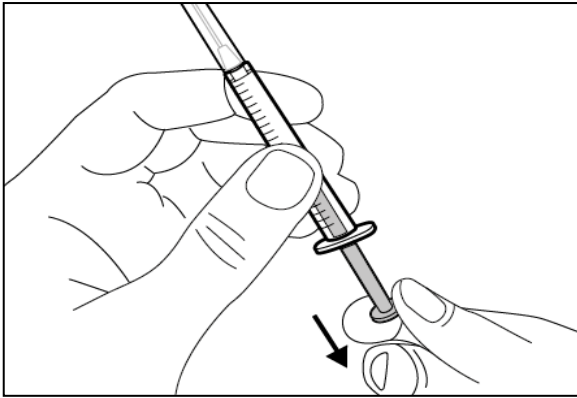


- Rengör ovansidan av injektionsflaskans propp med en alkoholsvabb.

Steg 2. Fäst överföringsnålen med filter på sprutan

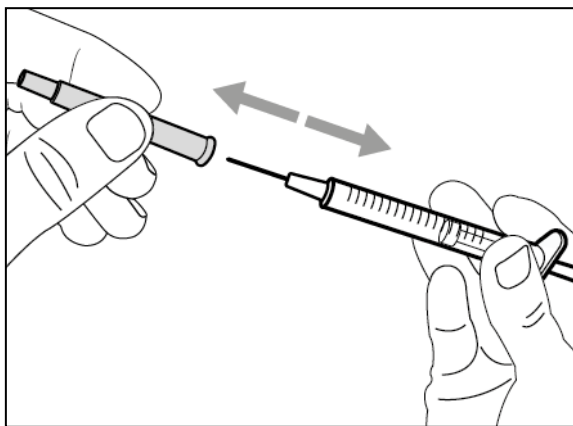


- Tryck och vrid överföringsnålen med filter medurs på sprutan tills den är helt fastsatt.



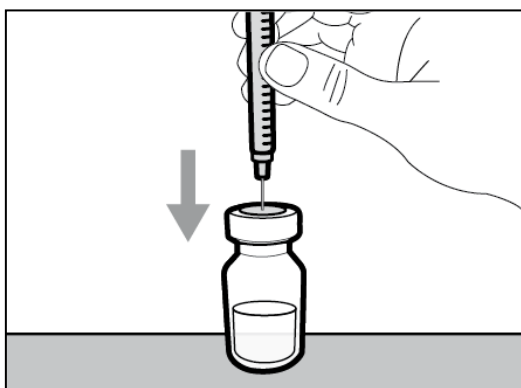
- Dra långsamt kolven bakåt och dra in luft i sprutan till samma mängd som din förskrivna dos.

Steg 3. Ta av nålskyddet från överföringsnålen

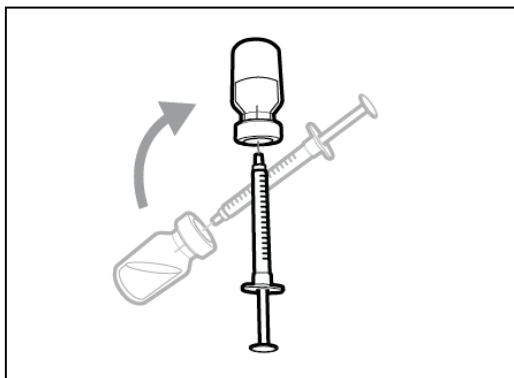


- Håll i sprutcyllindern med överföringsnålen pekandes uppåt.
- Dra försiktigt av överföringsnålens nålskydd bort från din egen kropp. **Kasta inte bort nålskyddet. Placera överföringsnålens nålskydd på en ren plan yta.** Du kommer att behöva sätta på nålskyddet igen efter att du fört över läkemedlet.
- **Rör inte** vid nålspetsen eller placera den på en yta efter att nålskyddet tagits av.

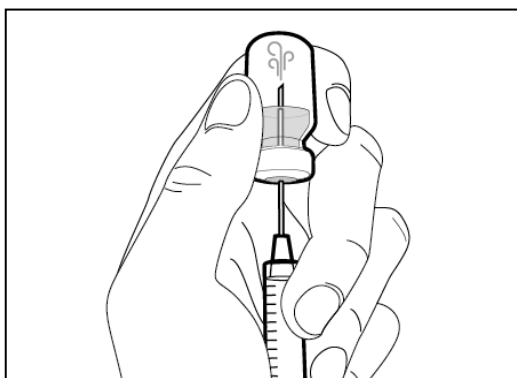
Steg 4: Injicera luft in i injektionsflaskan



- Ställ injektionsflaskan på en plan yta och för in överföringsnålen rakt ner i mitten av injektionsflaskans propp.

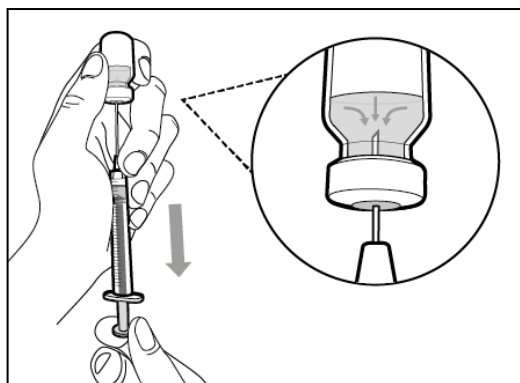


- Behåll nålen inne i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ned.



- Med nålen pekandes uppåt, tryck på kolven för att injicera luften från sprutan **ovanför läkemedelnivån.**
- Håll kvar fingret nedpressat på sprutkolven.
- Injicera **inte** luft in i läkemedlet eftersom det kan skapa luftbubblor eller skum i läkemedlet.

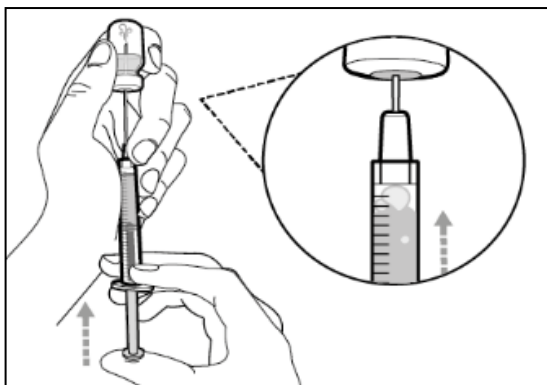
Steg 5. Överför läkemedlet till sprutan



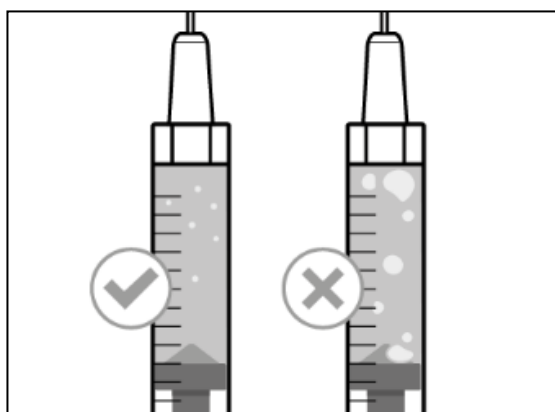
- Dra ner nålspetsen så att den är **i läkemedlet.**
- Håll sprutan pekandes uppåt och dra långsamt tillbaka kolven så att **sprutan fylls med** en större mängd läkemedel än vad som behövs för din förskrivna dos.
- **Håll ett stadigt tag i kolven** så att den inte dras tillbaka in igen.
- Var försiktig så att du inte drar ur kolven från sprutan.

Viktigt: Om din förskrivna dos är större än mängden läkemedel i injektionsflaskan, **dra upp allt läkemedel** och gå till avsnittet ”**Kombinera injektionsflaskor**” nu.

Steg 6. Ta bort luftbubblor



- Behåll nålen i injektionsflaskan och **kontrollera sprutan för större luftbubblor**. Stora luftbubblor kan minska dosen du får.



- **Ta bort de större luftbubblorna** genom att försiktigt **knacka** på sprutcyllindern med fingrarna tills luften stiger till toppen av sprutan. Flytta spetsen på sprutan **ovanför läkemedlet** och tryck långsamt in kolven uppåt för att pressa ut luftbubblorna ur sprutan.
- Om mängden läkemedel i sprutan nu är vid eller under din förskrivna dos, flytta sprutspetsen så att den är **i läkemedlet** och dra långsamt tillbaka kolven tills du har **mer** än den mängd läkemedel du behöver för **din förskrivna dos**.
- Var försiktig så att du inte drar ur kolven från sprutan.
- Upprepa stegen ovan tills du har fått bort de större luftbubblorna.

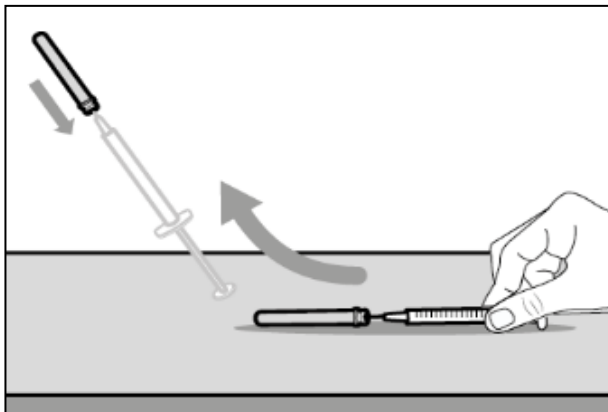
Notera: Försäkra dig om att du har tillräckligt med läkemedel i sprutan för att ta din dos innan du går vidare till nästa steg. Om du inte kan dra upp allt läkemedel, vänd injektionsflaskan upprätt för att nå den kvarvarande mängden.



Använd **inte** överföringsnålen till att injicera läkemedlet eftersom det kan orsaka smärta och blödning.

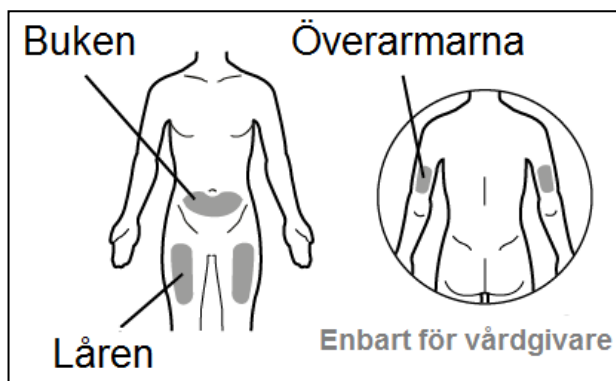
2. INJEKTION

Steg 7. Sätt tillbaka nålskyddet på överföringsnålen



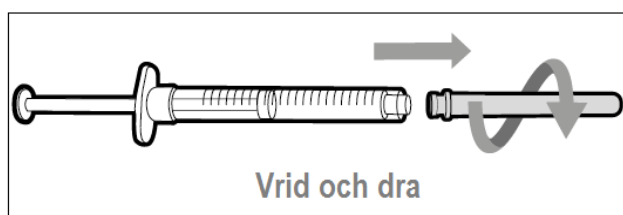
- Dra ut sprutan och överföringsnålen från injektionsflaskan.
- **Använd en hand** och **glid** in nålen i nålskyddet, **skyffla** sedan **uppåt** för att täcka nålen.
- När nålen väl är täckt, tryck nålens nålskydd mot sprutan tills det är helt fastsatt med **en hand** för att undvika att du skadar dig själv av misstag.

Steg 8. Rengör injektionsstället



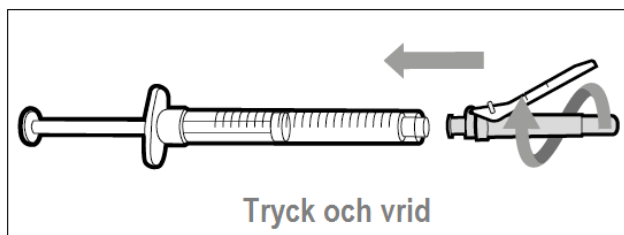
- Välj ut och **rengör** injektionsstället med en alkoholsvabb.

Steg 9. Ta bort den använda överföringsnålen från sprutan



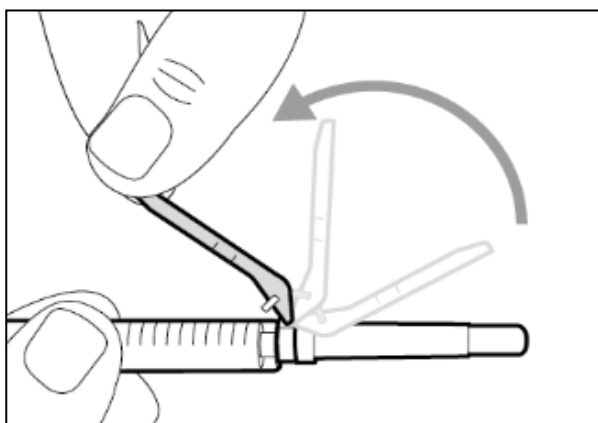
- Ta bort den använda överföringsnålen från sprutan genom att vrida den moturs och försiktigt dra i den.
- Släng den använda överföringsnålen i kanylbehållaren.

Steg 10. Sätt fast injektionsnålen på sprutan



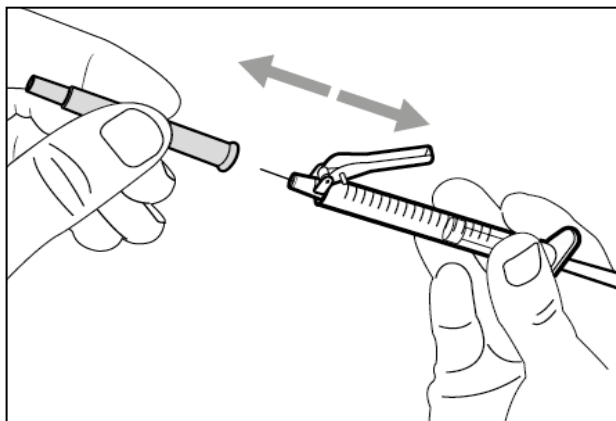
- Tryck och vrid injektionsnålen medurs på sprutan tills den är helt fastsatt.

Steg 11. Flytta säkerhetsskyddet



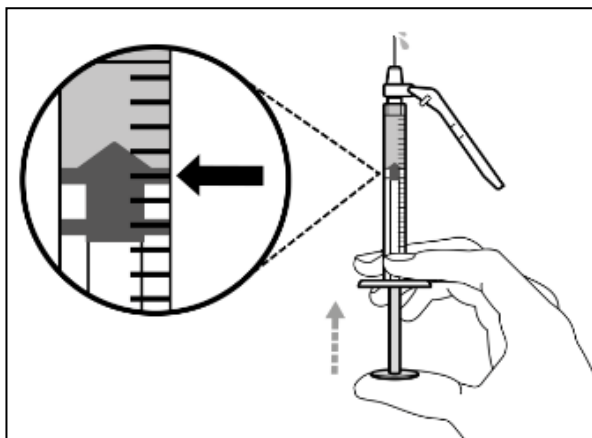
- Flytta säkerhetsskyddet bort från nålen och **mot** sprutcyllindern.

Steg 12. Ta bort nålskyddet



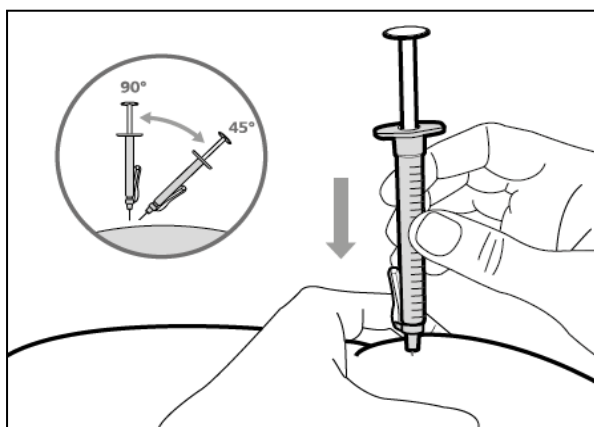
- Dra **försiktigt** bort nålskyddet **rakt ut** från sprutan.
- Släng nålskyddet i kanylbehållaren.
- **Rör inte** nålspetsen och låt den inte vidröra någon yta.
- Efter att injektionsnålens nålskydd har tagits bort måste läkemedlet i sprutan injiceras inom 5 minuter.

Steg 13. Justera kolven till förskrivna dos



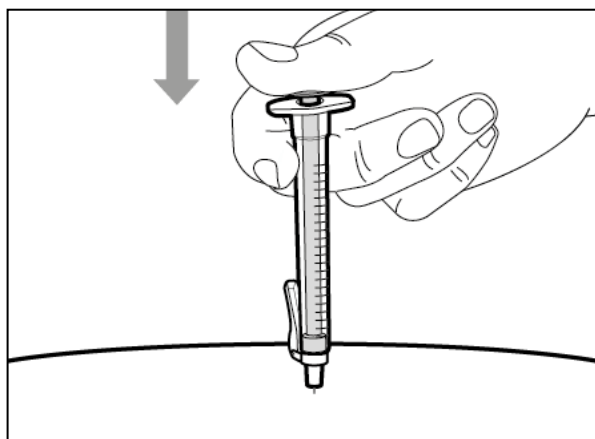
- Håll sprutan med nålen pekandes uppåt och tryck långsamt kolven till din förskrivna dos.
- **Kontrollera din dos**, säkerställ att den översta kanten på kolven är i linje med markeringen på sprutan för din förskrivna dos.

Steg 14. Subkutan injektion (under huden)



- Nyp tag om huden på det utvalda injektionsstället och stick in nålen helt med en **vinkel av 45° till 90°** med en snabb och säker rörelse. Håll eller tryck **inte** på kolven när nålen sticks in.
- Håll kvar sprutans läge och släpp taget om hudveckat vid injektionsstället.

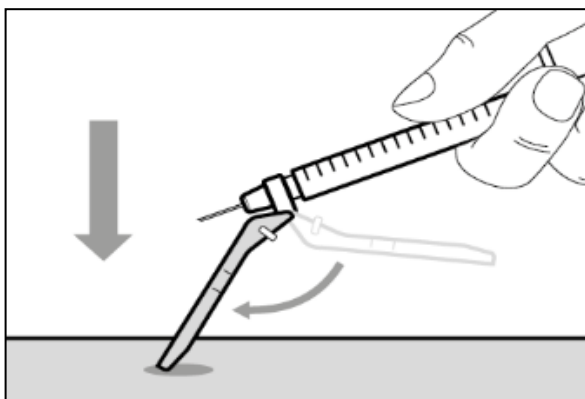
Steg 15. Injicera läkemedlet



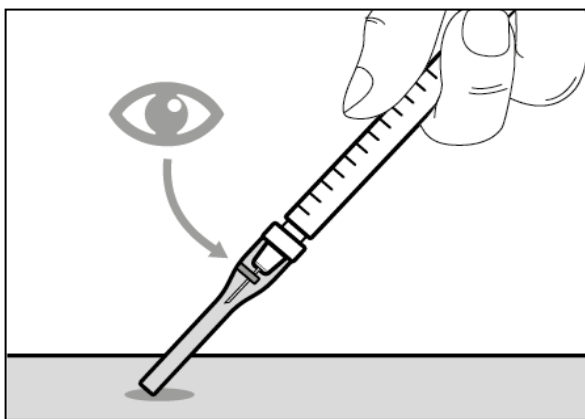
- Injicera långsamt allt läkemedel genom att försiktigt trycka ner kolven hela vägen.
- Dra ut nålen och sprutan från injektionsstället i samma vinkel som den fördes in.

3. KASSERING

Steg 16. Täck nålen med säkerhetsskyddet

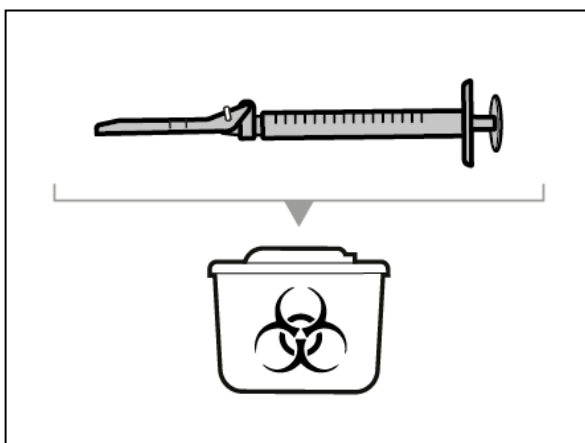


- Flytta säkerhetsskyddet framåt 90 °, bort från sprutcylindern.
- **Medan du håller sprutan med en hand, tryck ner säkerhetsskyddet** mot en plan yta med en säker och snabb rörelse tills du hör ett "klick".



- Om du inte hör ett klick, kontrollera att nålen är helt täckt av säkerhetsskyddet.
- Håll fingrarna bakom säkerhetsskyddet och borta från nålen hela tiden.
- Ta **inte** bort injektionsnålen.

Steg 17. Slänga sprutan och nålen

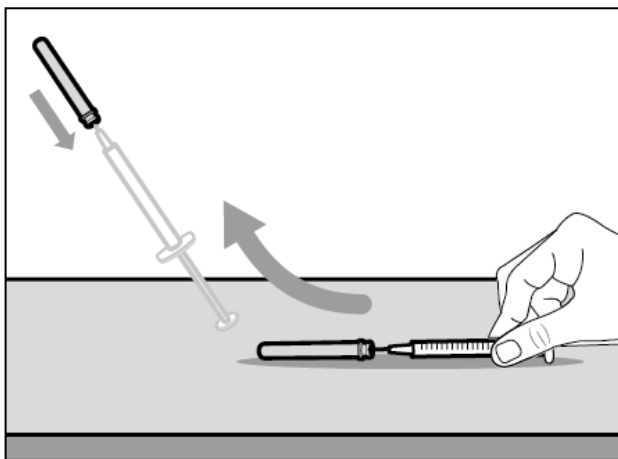


- Lägg dina använda nålar och sprutor i en kanylbehållare. För ytterligare information se avsnitt "Kassering av läkemedlet och hjälpmedlen".
- Försök **inte** ta bort injektionsnålen från den använda sprutan.
- Sätt **inte tillbaka** nålskyddet på nålen.
- **Viktigt:** förvara alltid kanylbehållaren utom räckhåll för barn.
- Kasta använda nålskydd, injektionsflaskor, nålar och sprutor i en kanylbehållare eller punktionssäker behållare.

Kombinera injektionsflaskor

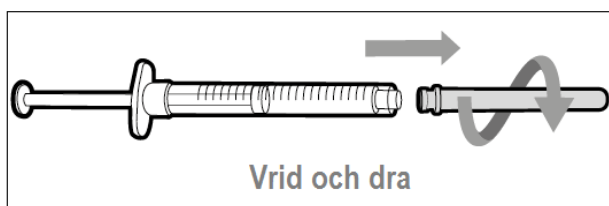
Om du behöver använda mer än 1 injektionsflaska för att få din förskrivna dos, följ dessa steg efter att du har dragit upp läkemedlet från den första injektionsflaskan enligt beskrivningen i steg 5. Du måste använda en ny överföringsnål till varje injektionsflaska.

Steg A. Sätt tillbaka nålskyddet på överföringsnålen



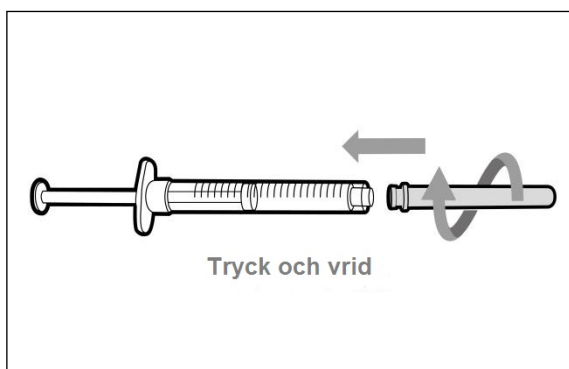
- Dra ut sprutan och överföringsnålen från den första injektionsflaskan.
- **Använd en hand** och för in nålen i nålskyddet, **skyffla** sedan **uppåt** för att täcka nålen.
- När nålen väl är täckt, tryck nålens nålskydd mot sprutan tills det är helt fastsatt med **en hand** för att undvika att du skadar dig själv av misstag.

Steg B. Ta bort den använda överföringsnålen från sprutan



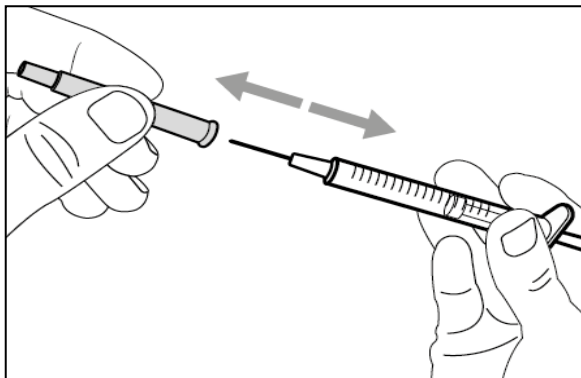
- Ta bort den använda överföringsnålen från sprutan genom att vrida den moturs och försiktigt dra i den.
- Släng den använda överföringsnålen i kanylbehållaren.

Steg C. Sätt fast en ny överföringsnål med filter på sprutan



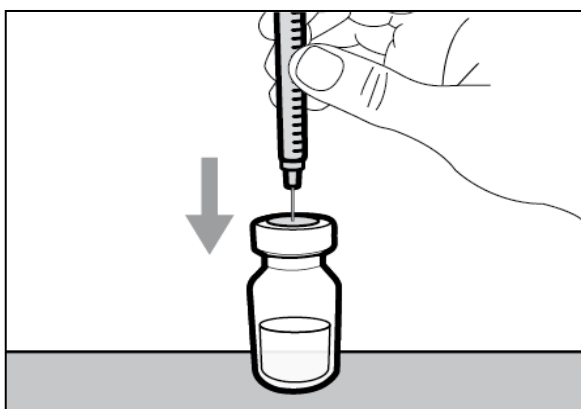
- Tryck och vrid på en **ny** överföringsnål medurs på sprutan tills den är helt fastsatt
- Dra långsamt kolven bakåt och dra in luft i sprutan till samma mängd som din förskrivna dos.

Steg D. Ta av nålskyddet från överföringssprutan

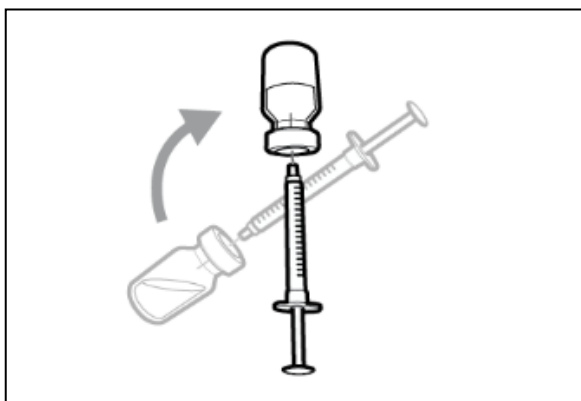


- Håll i sprutcyllindern med överföringsnålen pekandes uppåt.
- Dra försiktigt av nålskyddet bort från din egen kropp. **Kasta inte bort nålskyddet.** Du kommer att behöva sätta på nålskyddet igen efter att du överfört läkemedlet.
- **Rör inte** vid nålspetsen.

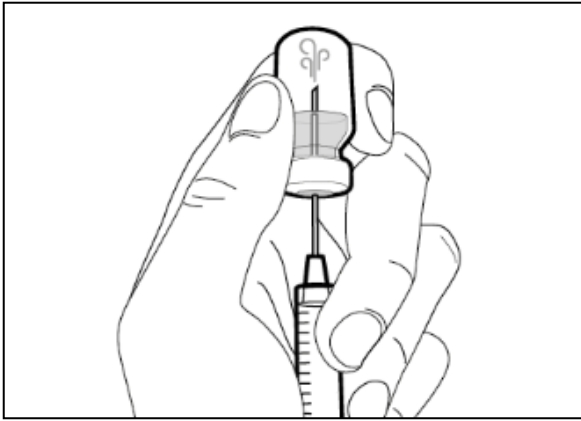
Steg E. Injicera luft i injektionsflaskan



- Med den nya injektionsflaskan placerad på en plan yta, för in den nya överföringsnålen rakt ner i **mitten** av injektionsflaskans propp.

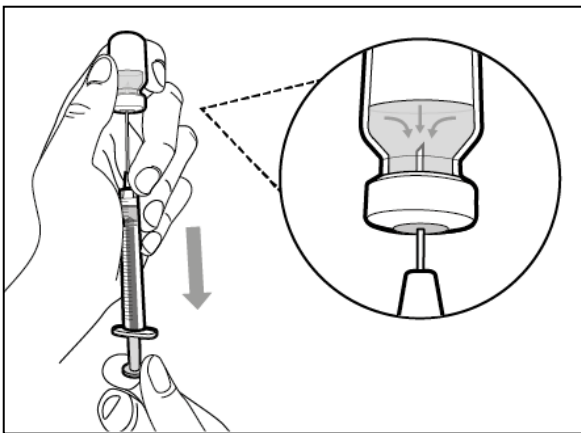


- Behåll nålen inne i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ned.



- Med nålen pekandes uppåt, tryck på kolven för att injicera luften från sprutan **ovanför läkemedelnivån**.
- Håll kvar fingret nedpressat på sprutkolven.
- Injicera **inte** luft in i läkemedlet eftersom det kan skapa luftbubblor eller skum i läkemedlet.

Steg F. Överför läkemedlet till sprutan



- Dra ner nålspetsen så att den är **i läkemedlet**.
- Håll sprutan pekandes uppåt och dra långsamt tillbaka kolven så att **sprutan fylls med** en större mängd läkemedel än vad som behövs för din förskrivna dos.
- **Håll ett stadigt tag i kolven** så att den inte dras tillbaka in igen.
- Var försiktig så att du inte drar ur kolven från sprutan.

Notera: Försäkra dig om att du har tillräckligt med läkemedel i sprutan för att ta din dos innan du går vidare till nästa steg. Om du inte kan dra upp allt läkemedel, vänd injektionsflaskan upprätt för att nå den kvarvarande mängden.



Använd **inte** överföringsnålen för att injicera läkemedlet eftersom det kan orsaka skada såsom smärta och blödning.

Upprepa steg A till F för varje ytterligare injektionsflaska tills du har större mängd läkemedel än vad som behövs för din förskrivna dos. Behåll överföringsnålen inne i flaskan när du är klar och återgå till steg 6, "Ta bort luftbubblor". Fortsätt med de återstående stegen.

Flaskadapter med filter

Valbart alternativ

(för överföring av läkemedel från injektionsflaska till spruta)



Användarinstruktioner
Hemlibra
Injektion
En-dos injektionsflaska/-flaskor

Du måste läsa, förstå och följa användarinstruktionerna innan du injicerar Hemlibra. Din vårdgivare ska visa dig hur du förbereder, mäter och injicerar Hemlibra på ett korrekt sätt innan du använder det för första gången. Fråga din vårdgivare om du har några frågor.

Viktig information:

Använd dig inte av dessa anvisningar om du använder en överföringsnål för att dra upp Hemlibra från injektionsflaskan. Dessa anvisningar gäller endast om du använder flaskadaptern.

- Injicera **inte** dig själv eller någon annan om du inte först har visats hur du gör detta av din vårdgivare.
- Säkerställ att namnet Hemlibra finns på kartongen och injektionsflaskans etikett.
- Innan du öppnar injektionsflaskan, läs på etiketten och säkerställ att du har den/de korrekta läkemedelsstyrkorna för att ge den förskrivna dosen. Du kan behöva använda fler än 1 injektionsflaska för att ge dig själv den korrekta dosen.
- Kontrollera utgångsdatum på kartongen och injektionsflaskans etikett. Använd **inte** om utgångsdatumet har passerat.
- **Använd enbart injektionsflaskan en gång.** Efter att du har injicerat din dos, kassera eventuellt oanvänt Hemlibra som finns kvar i injektionsflaskan. Spara **inte** oanvänt läkemedel i injektionsflaskan för senare användning.
- **Använd enbart de sprutor, flaskadapttrar och injektionsnålar som din vårdgivare förskriver.**
- **Använd sprutorna, flaskadapttrarna och injektionsnålarna endast en gång. Kassera använda skydd, injektionsflaskor, sprutor och nålar.**
- Om din förskrivna dos är högre än 2 ml kommer du behöva mer än en subkutan injektion av Hemlibra; kontakta din vårdgivare för injektionsinstruktioner.
- Du får enbart injicera Hemlibra under huden.

Förvaring av Hemlibra injektionsflaskor:

- Förvara injektionsflaskan i kylskåp (2 °C-8 °C). **Får ej** frysas.

- Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Öppnade injektionsflaskor som har tagits ut ur kylskåp kan förvaras i rumstemperatur (under 30 °C) i upp till 7 dagar. Efter förvaring i rumstemperatur kan öppnade injektionsflaskor ställas tillbaka i kylskåpet. Den totala förvaringstiden (total tid utanför kylskåp) vid rumstemperatur ska inte vara längre än 7 dagar.
- Kassera injektionsflaskor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 7 dagar eller som har varit i temperaturer över 30 °C.
- Förvara injektionsflaskorna utom syn- och räckhåll för barn.
- Ta ut injektionsflaskan ur kylskåpet 15 minuter före användning och låt den anta rumstemperatur (under 30 °C) innan en injektion förbereds.
- Skaka **inte** injektionsflaskan.

Förvaring av flaskadaptar, nålar och sprutor:

- Förvara flaskadaptern, injektionsnålen och sprutan på en torr plats.
- Förvara flaskadaptern, injektionsnålen och sprutan utom syn- och räckhåll för barn.

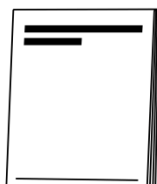
Inspektera läkemedlet och dina hjälpmedel:

- Samla ihop alla hjälpmedel som anges nedan för att förbereda och ge injektionen.
- **Kontrollera** utgångsdatum på kartongen, injektionsflaskans etikett och på hjälpmedlen angivna nedan. Använd **inte** om utgångsdatumet har passerat.
- **Använd inte** injektionsflaskan om:
 - läkemedlet är grumligt, simmigt eller färgat
 - läkemedlet innehåller partiklar
 - locket som täcker proppen saknas.
- Inspektera hjälpmedlen för skador. Använd **inte** om de verkar vara skadade eller har tappats.
- Placera hjälpmedlen på en ren, väl upplyst och plan arbetsyta.

Inkluderat i kartongen:

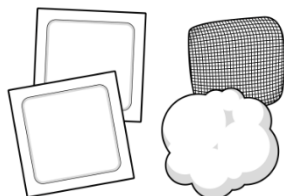


- **Injektionsflaska med läkemedel**



- **Hemlibra användarinstruktioner**

Inte inkluderat i kartongen:



- **Alkoholsvabbar**

Notera: Om du behöver använda mer än en injektionsflaska för att injicera din förskrivna dos måste du använda en ny alkoholsvabb för varje injektionsflaska.

- **Förband**
- **Bomullstuss**



- **Flaskadapter med filter** (ska sättas fast ovanpå injektionsflaskan).

Notera: Används för att dra upp läkemedel ur injektionsflaskan till sprutan. Om du behöver använda mer än en injektionsflaska för att injicera din förskrivna dos måste du använda en ny flaskadapter för varje injektionsflaska.

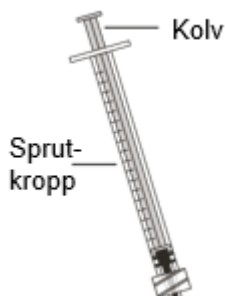
⚠ **Stick inte ner injektionsnålen i flaskadaptern.**

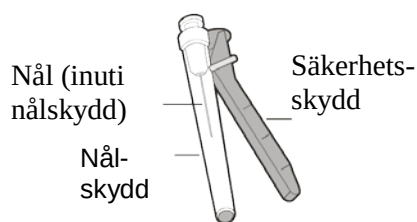
- **Spruta med kolv med litet dödutrymme (LDS)**

Viktigt:

- För injektioner upp till 1 ml, använd en **1 ml LDS-spruta**
- För injektioner över 1 ml, använd **2 ml eller 3 ml LDS-sprutor**.

Notera: Använd **inte** 2 ml eller 3 ml LDS-sprutor för doser upp till 1 ml.



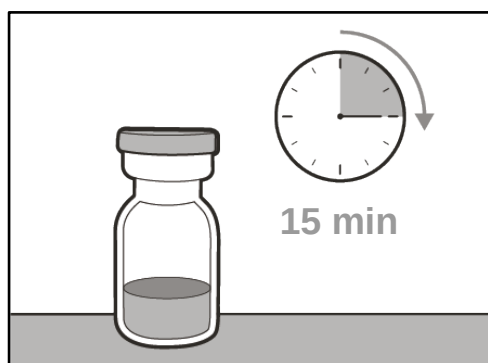


- Injektionsnål med säkerhetsskydd (används för att injicera läkemedel).
- Stick **inte** in injektionsnålen i flaskadaptern och använd **inte** injektionsnålen för att dra upp läkemedel från injektionsflaskan.

• Kanylbehållare

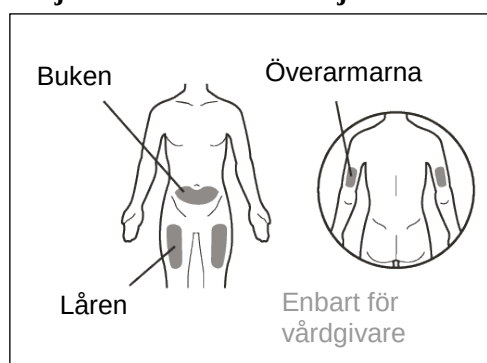


Förbered dig:



- Före användning, låt injektionsflaskan/-flaskorna uppnå rumstemperatur i ungefär 15 minuter på en ren och plan yta. Undvik direkt solljus.
- Försök **inte** värma upp injektionsflaskan på något annat sätt.
- **Tvätta händerna** noga med tvål och vatten.

Välj ut och förbered ett injektionsställe:



- Rengör injektionsstället med en alkoholsvabb.
- Låt huden lufttorka i ungefär 10 sekunder.
- Rör **inte**, fläkta **inte** och blås **inte** på det rengjorda området före injektionen.

För injektion kan du använda:

- Låret (framsida och mitt på).
- Magområdet (buken), förutom området 5 cm runt naveln.
- Överarmens utsida (enbart om vårdgivare ger injektionen).
- Använd olika injektionsställen till varje injektion, minst 2,5 cm från det område du använde vid den föregående injektionen.
- Injicera **inte** i områden som kan irriteras av ett bälte eller midjeband.
- Injicera **inte** i födelsemärken, ärr, blåmärken eller områden där huden är känslig/öm, rodnad, hård eller huden är skadad.

Förbereda sprutan för injektion:

- När sprutan har fyllts med läkemedlet måste injektionen ges omedelbart.
- När injektionsnålens nålskydd har tagits av måste läkemedlet i sprutan injiceras under huden inom 5 minuter.
- Rör **inte** vid exponerade nålar och placera dem **inte** på någon yta när nålskyddet väl har tagits av.
- Använd **inte** sprutan om nålen vidrört någon yta.

Viktig information efter injektionen:

- Om du ser bloddroppar vid injektionsstället kan du trycka en steril bomullstuss eller förband över injektionsstället i minst 10 sekunder tills blödningen upphört.
- Om du har blåmärken (litet område med blödning under huden) kan en kylklamp också försiktigt tryckas mot området. Om blödningen inte upphör, kontakta hälso- och sjukvårdspersonal.
- Gnugga **inte** på injektionsstället efter injektionen.

Kassering av läkemedlet och hjälpmedlen:

Viktigt: Förvara alltid kanylbehållaren utom räckhåll för barn.

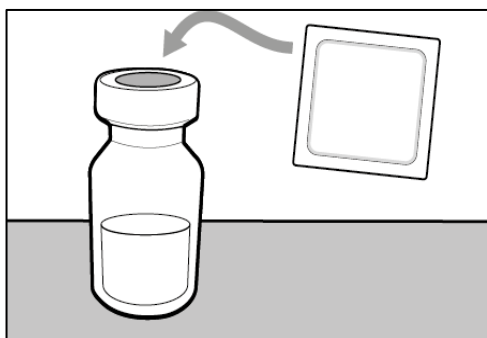
- Kasta alla använda skydd, injektionsflaskor, flaskadaptar, nålar och sprutor i en kanylbehållare eller punktionssäker behållare.
- Lägg använda flaskadaptar, nålar och sprutor i en kanylbehållare direkt efter användning. Kasta **inte** några lösa skydd, injektionsflaskor, nålar eller sprutor i hushållssoporna.
- Om du inte har en kanylbehållare kan du använda en hushållsbehållare som är
 - gjord av hårdplast
 - kan stängas med ett tättslutande, sticksäkert lock utan att några vassa delar kan komma ut
 - upprätt och stabil under användning
 - säker mot läckor
 - ordentligt märkt för att varna för riskavfall inuti behållaren.
- När kanylbehållaren nästan är full behöver du följa dina lokala riktlinjer för hur du kasserar kanylbehållaren på rätt sätt.
- Släng **inte** någon kanylbehållare i hushållssoporna om inte dina lokala riktlinjer tillåter detta. Återvinn **inte** din kanylbehållare.

1. FÖRBEREDELSE

Steg 1. Ta bort locket från injektionsflaskan och rengör injektionsflaskans ovansida

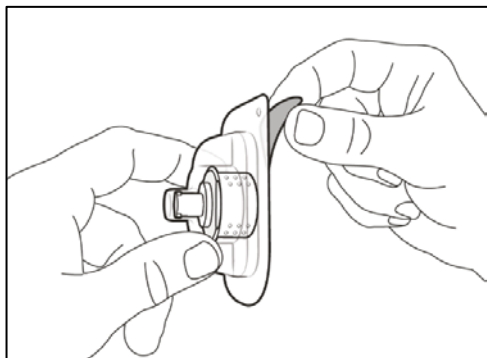


- Ta av locket från injektionsflaskan.
- Släng locket i kanylbehållaren.

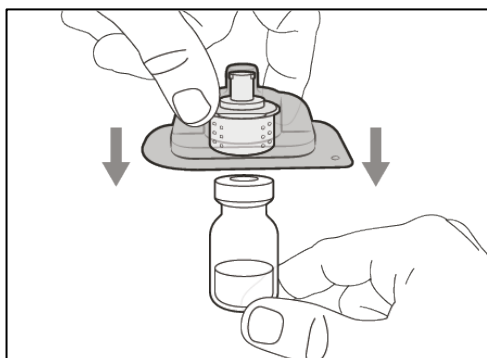


- Rengör ovansidan av injektionsflaskans propp med en alkoholsvabb

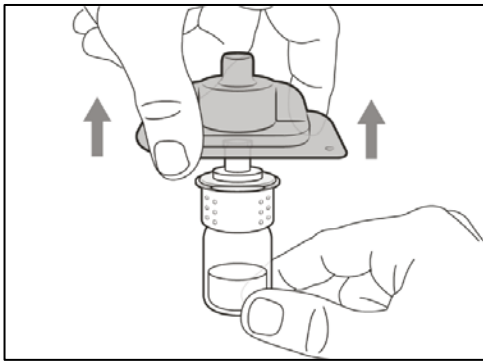
Steg 2. För ner flaskadaptern i injektionsflaskan



- Öppna blisterförpackningen genom att dra av baksidan.
⚠ **Ta inte ut** flaskadaptern ur den genomskinliga blisterförpackningen av plast.

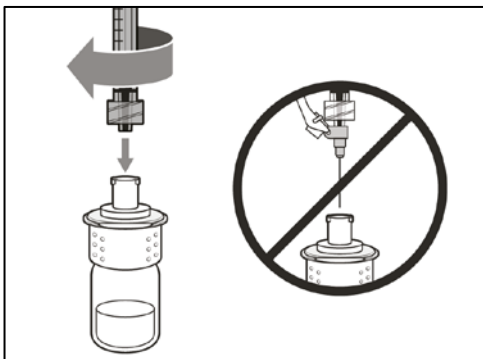


- Tryck bestämt ner blisterförpackningen av plast med flaskadapter på den nya injektionsflaskan tills du hört ett **”klick”**.



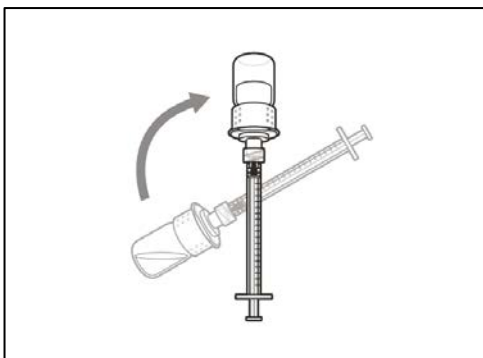
- Ta bort blisterförpackningen av plast och kasta den.
- Rör **inte** vid flaskadapters spets.

Steg 3. Sätt fast sprutan på flaskadaptern

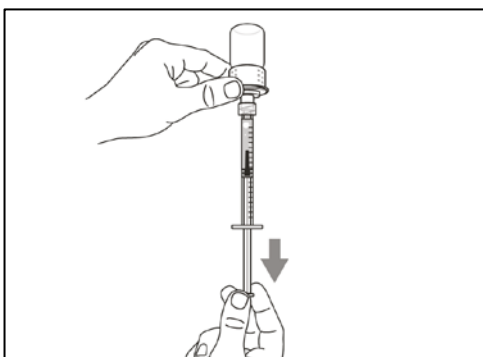


- **Ta av sprutskyddet** (om sådant finns).
- **Tryck fast och vrid sprutan medurs** på flaskadaptern tills den är helt fastsatt.

Steg 4. Överför läkemedlet till sprutan



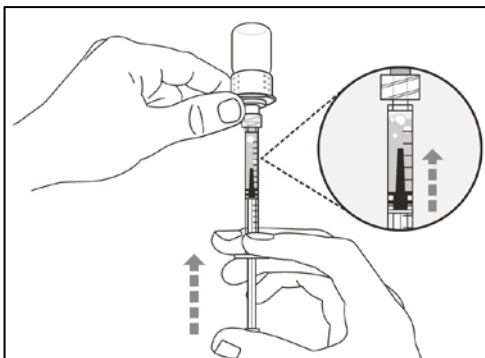
- Låt flaskadaptern sitta kvar på sprutan och vänd injektionsflaskan upp och ner.



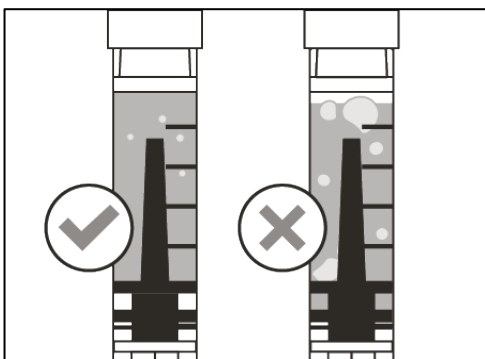
- Håll sprutan pekandes uppåt och dra långsamt ut kolven för att **fylla sprutan** med en **större mängd läkemedel** än vad som behövs för din ordinerade dos.
- **Håll ett stadigt tag i kolven** så att den inte dras tillbaka in igen.
- Var försiktig så att du inte drar ut kolven ur sprutan.

Viktigt: Om din förskrivna dos är större än mängden Hemlibra i injektionsflaskan, **dra upp allt läkemedel** och gå till avsnittet ”**Kombinera injektionsflaskor**” nu.

Steg 5. Ta bort luftbubblor



- Låt sprutan sitta kvar i injektionsflaskan och **kontrollera sprutan för större luftbubblor**. Stora luftbubblor kan minska dosen du får.

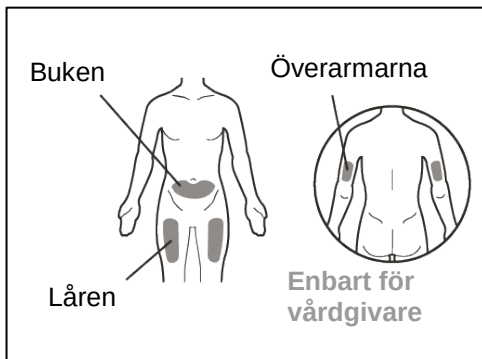


- **Ta bort de större luftbubblorna** genom att försiktigt **knacka** på sprutcyllindern med fingrarna tills luften stiger till toppen av sprutan. **Tryck långsamt in kolven** för att pressa ut luftbubblorna ur sprutan.
- Om mängden läkemedel i sprutan nu är vid eller under din förskrivna dos, dra långsamt tillbaka kolven tills du har **mer** än den mängd läkemedel du behöver för din **förskrivna dos**.
- Var försiktig så att du inte drar ut kolven ur sprutan.
- Upprepa stegen ovan tills du fått bort de större luftbubblorna.

Notera: Försäkra dig om att du har tillräckligt med läkemedel i sprutan för att ta din dos innan du går vidare till nästa steg.

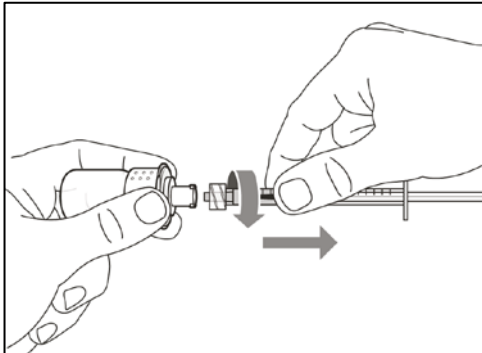
2. INJEKTION

Steg 6. Rengör injektionsstället



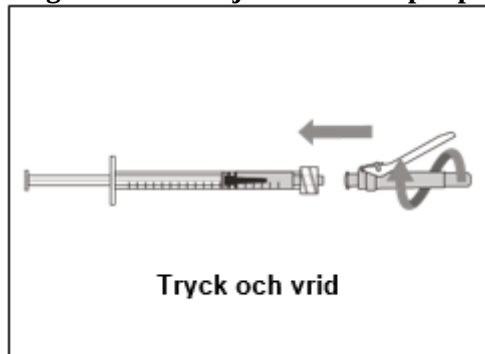
- Välj ut och **rengör** injektionsstället med en alkoholsvabb.

Steg 7. Ta bort sprutan från flaskadaptern



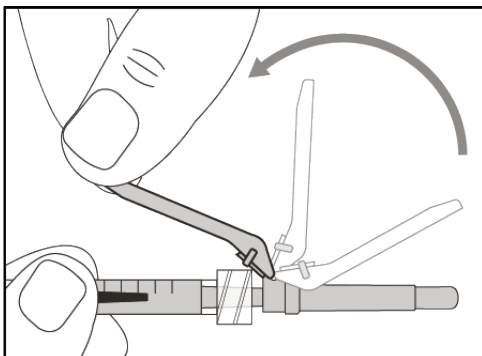
- Ta bort sprutan från flaskadaptern genom att vrida den moturs och försiktigt dra i den.
- Släng den använda injektionsflaskan/flaskadaptern i en kanylbehållare.

Steg 8. Sätt fast injektionsnålen på sprutan



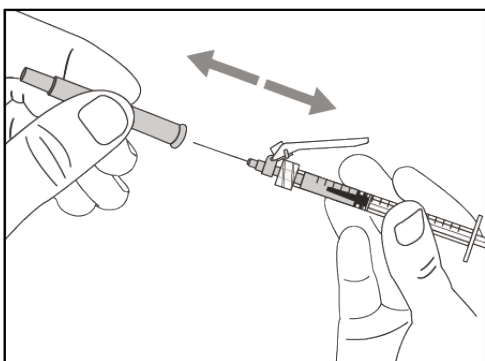
- Tryck och vrid fast injektionsnålen medurs på sprutan tills den är helt fastsatt.
- **För inte** in injektionsnålen i flaskadaptern och använd inte injektionsnålen för att dra upp läkemedel från injektionsflaskan.

Steg 9. Flytta säkerhetsskyddet

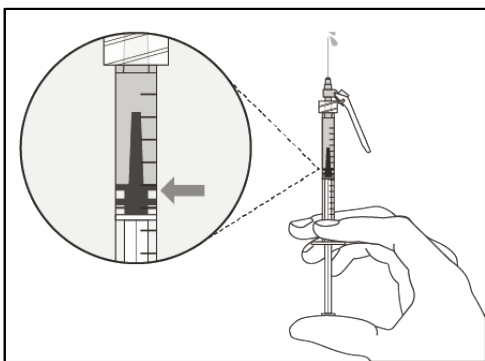


- Flytta säkerhetsskyddet bort från nålen och **mot** sprutcyllindern.

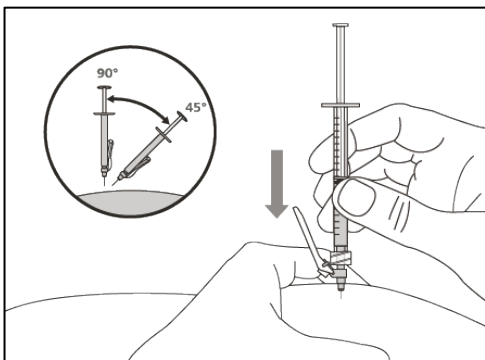
Steg 10. Ta bort nålskyddet



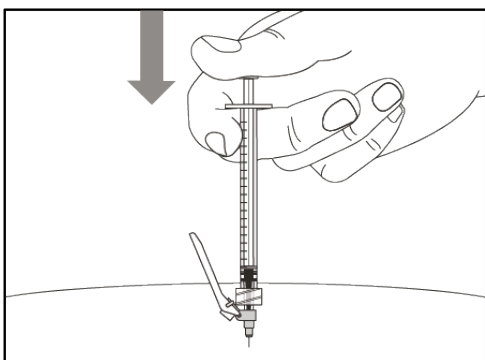
Steg 11. Justera kolven till förskrivna dos



Steg 12. Subkutan injektion (under huden)



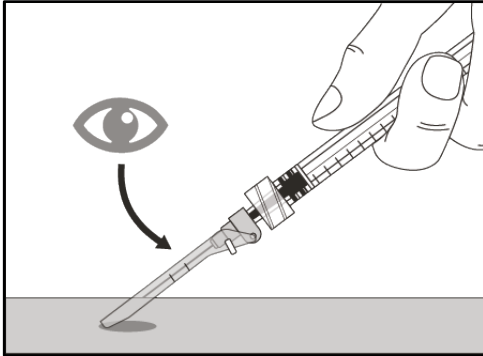
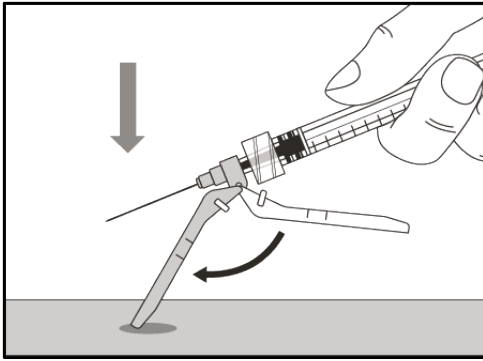
Steg 13. Injicera läkemedlet



3. KASSERING

Steg 14. Täck nålen med säkerhetsskyddet

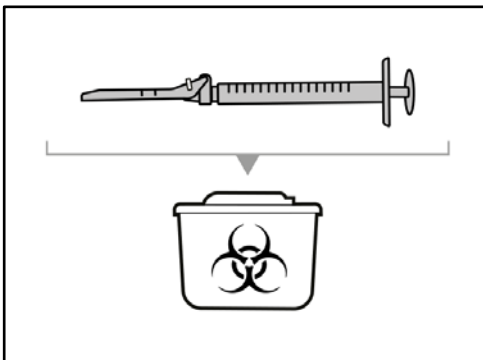
- Dra **försiktigt** bort nålskyddet från injektionsnålen **rakt ut** från sprutan.
- Kasta nålskyddet i kanylbehållaren.
- Rör **inte** vid nålspetsen och låt den inte vidröra någon yta.
- Efter att injektionsnålens nålskydd har tagits bort måste läkemedlet i sprutan injiceras inom 5 minuter.
- Håll sprutan med nålen pekandes uppåt och tryck långsamt kolven till din förskrivna dos.
- **Kontrollera din dos**, säkerställ att den översta kanten på kolven är i linje med markeringen på sprutan för din förskrivna dos.
- Nyp tag om huden på det utvalda injektionsstället och stick in nålen helt i en vinkel på **45° till 90°** med en snabb och säker rörelse. Håll eller tryck **inte** på kolven när nålen sticks in.
- Håll kvar sprutans läge och släpp taget om hudveckat vid injektionsstället.
- Injicera långsamt allt läkemedel genom att försiktigt trycka in kolven hela vägen.
- Dra ut nålen och sprutan från injektionsstället i samma vinkel som den fördes in.



- Flytta säkerhetsskyddet framåt 90°, bort från sprutcyllern.
- **Medan du håller sprutan med en hand, tryck ner säkerhetsskyddet** mot en plan yta med en säker och snabb rörelse tills du hör ett "klick".

- Om du inte hör ett klick, kontrollera att nålen är helt täckt av säkerhetsskyddet.
- Håll fingrarna bakom säkerhetsskyddet och borta från nålen hela tiden.
- Ta **inte** bort injektionsnålen.

Steg 15. Kasta nålen och sprutan

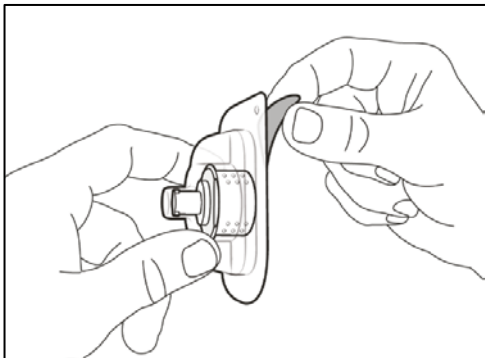


- Lägg använda nålar och sprutor i en kanylbehållare direkt efter användningen. För ytterligare information, se avsnitt "Kassering av läkemedlet och hjälpmedlen".
- Försök **inte** ta bort injektionsnålen från den använda sprutan.
- Sätt **inte** tillbaka nålskyddet på nålen.
- **Viktigt:** Förvara alltid kanylbehållaren utom räckhåll för barn.
- Kasta använda nålskydd, injektionsflaskor, flaskadaptrar, nålar och sprutor i en kanylbehållare eller punktionssäker behållare.

Kombinera injektionsflaskor

Om du behöver använda mer än 1 injektionsflaska för att få din förskrivna dos, följ dessa steg efter att du har dragit upp läkemedlet från den första injektionsflaskan enligt beskrivningen i steg 4. Du måste använda en ny flaskadapter till varje injektionsflaska.

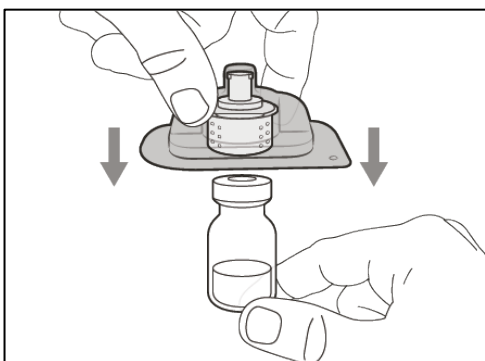
Steg A. Sätt in en ny flaskadapter i den nya injektionsflaskan



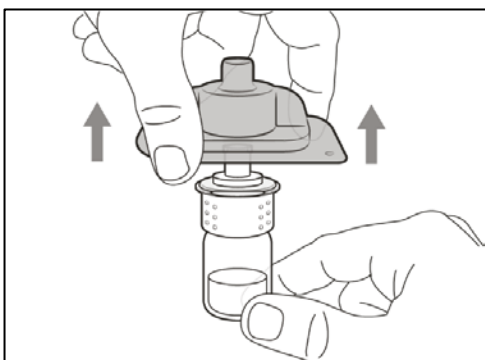
- Öppna blisterförpackningen genom att dra av baksidan.



Ta inte ut flaskadaptern ur den genomskinliga blisterförpackningen av plast.

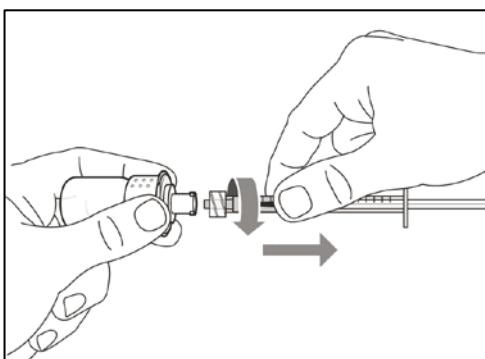


- Tryck bestämt ner blisterförpackningen av plast med flaskadaptern på den nya injektionsflaskan tills du hör ett **"klick"**.



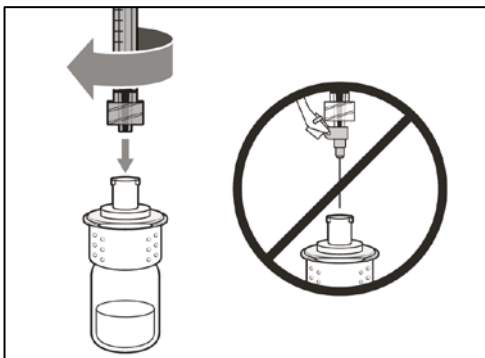
- Ta bort blisterförpackningen av plast och kasta den.
- Rör **inte** vid flaskadapters spets.

Steg B. Ta bort sprutan från den använda flaskadaptern



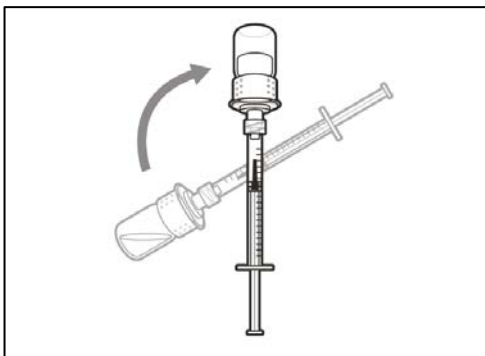
- Ta bort sprutan från den använda flaskadaptern genom att vrida den moturs och försiktigt dra i den.
- Släng den använda injektionsflaskan/flaskadaptern i en kanylbehållare.

Steg C. Sätt fast sprutan på den nya flaskadaptern

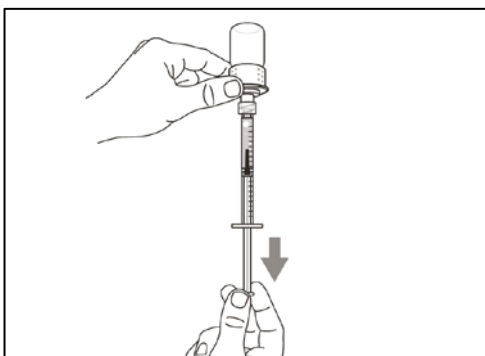


- Tryck och vrid fast samma spruta medurs på nästa flaskadapter tills den är helt fastsatt.

Steg D. Överför läkemedlet till sprutan



- Låt flaskadaptern sitta kvar på sprutan och vänd injektionsflaskan upp och ner.



- Håll sprutan pekandes uppåt och dra långsamt ut kolven för att **fylla sprutan med** en större mängd **läkemedel** än vad som behövs för din ordinerade dos.
- **Håll ett stadigt tag i kolven** så att den inte dras tillbaka in igen.
- Var försiktig så att du inte drar ut kolven ur sprutan

Notera: Försäkra dig om att du har tillräckligt med läkemedel i sprutan för att ta din dos innan du går vidare till nästa steg.

Upprepa steg A till D för varje ytterligare injektionsflaska tills du har större mängd läkemedel än vad som behövs för din förskrivna dos. Låt flaskadaptern sitta kvar på injektionsflaskan och återgå till steg 5, "Ta bort luftbubblor". Fortsätt med de återstående stegen.

Bipacksedel: Information till användaren

Hemlibra 150 mg/1 ml injektionsvätska, lösning emicizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Förutom denna bipacksedel kommer din läkare att ge dig ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till. Bär alltid med dig patientkortet.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Hemlibra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Hemlibra
3. Hur du använder Hemlibra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hemlibra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Användarinstruktioner

1. Vad Hemlibra är och vad det används för

Vad Hemlibra är

Hemlibra innehåller den aktiva substansen emicizumab. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas monoklonala antikroppar. Monoklonala antikroppar är en typ av protein som känner igen och binder till ett mål i kroppen.

Vad Hemlibra används för

Hemlibra är ett läkemedel som används för att behandla patienter i alla åldrar med hemofili A (medfödd faktor VIII brist):

- som har utvecklat inhiberande antikroppar mot faktor VIII
- som inte har utvecklat inhiberande antikroppar mot faktor VIII med:
 - svår sjukdom (blodnivåerna av faktor VIII är mindre än 1%)
 - moderat sjukdom (blodnivåerna av faktor VIII är från 1% till 5%) med allvarlig blödningsfenotyp.

Hemofili A är en ärftlig sjukdom som orsakas av brist på faktor VIII, som är en nödvändig substans som krävs för att blodet ska levra sig (koagulera) och stoppa alla sorters blödningar.

Läkemedlet förhindrar blödning eller minskar blödningsepisoder hos patienter med denna sjukdom.

Vissa patienter med hemofili A kan utveckla inhibitorer mot faktor VIII (antikroppar mot faktor VIII) som förhindrar att ersättningsfaktor VIII fungerar.

Hur Hemlibra fungerar

Hemlibra återställer funktionen av saknat aktiverat faktor VIII som behövs för effektiv koagulation (levring) av blodet. Hemlibras struktur skiljer sig från faktor VIII och därför påverkas Hemlibra inte av faktor VIII-inhibitorerna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Hemlibra

Använd inte Hemlibra

- om du är allergisk mot emicizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Hemlibra.

Varningar och försiktighet

Innan du börjar använda Hemlibra är det mycket viktigt att tala med din läkare om användning av läkemedel som har faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet, s.k. ”bypass-preparat” (läkemedel som hjälper blodet att levra sig men fungerar på ett annat sätt än faktor VIII). Detta beror på att behandlingen med sådana läkemedel kan behöva ändras medan du får Hemlibra. Exempel på sådana läkemedel inkluderar aktiverat protrombinkomplex-koncentrat (aPCC) och rekombinant FVIIa (rFVIIa). Allvarliga och potentiellt livshotande biverkningar kan inträffa när aPCC används hos patienter som också får Hemlibra:

Allvarliga biverkningar av att använda aPCC under behandling med Hemlibra.

- **Nedbrytning av röda blodkroppar (trombotisk mikroangiopati)**
 - Detta är ett allvarligt tillstånd som kan vara livshotande.
 - När människor har detta tillstånd kan insidan av blodkärlen skadas och blodproppar kan utvecklas i små blodkärl. I vissa fall kan detta orsaka skador på njurarna och andra organ.
 - Var försiktig om du har hög risk för att drabbas av detta tillstånd (har haft detta tillstånd tidigare eller har en släkting som har haft det), eller om du tar läkemedel som kan öka risken för att utveckla detta tillstånd såsom ciklosporin, kinin eller takrolimus.
 - Det är viktigt att känna igen symtomen på trombotisk mikroangiopati om du skulle utveckla detta tillstånd (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” för en lista på symtom).

Sluta använda Hemlibra och aPCC och tala omedelbart med en läkare om du eller din vårdgivare märker några symtom på trombotisk mikroangiopati.

- **Blodproppar (tromboembolism)**
 - I sällsynta fall kan en blodpropp bildas inuti blodkärl och blockera dem vilket kan vara livshotande.
 - Det är viktigt att känna igen symtomen på sådana blodproppar ifall de utvecklas (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” för en lista på symtom).

Sluta använda Hemlibra och aPCC och tala omedelbart med en läkare om du eller din vårdgivare märker några symtom på blodproppar i blodkärl.

Annan viktig information gällande Hemlibra

- **Antikroppsbildning (immunogenicitet)**
 - Du kan märka att blödningar inte kan kontrolleras med din ordinerade dos av detta läkemedel. Det kan bero på utvecklingen av antikroppar mot detta läkemedel.

Tala omedelbart med din läkare om du eller din vårdgivare noterar en ökning av blödningar. Din läkare kan besluta att ändra din behandling om detta läkemedel inte längre fungerar för dig.

Barn yngre än ett år

Hos barn som är yngre än ett år är blodsystemet fortfarande under utveckling. Om barnet är yngre än ett år kan din läkare enbart förskriva Hemlibra efter att noggrant ha vägt de förväntade fördelarna mot riskerna med att använda det här läkemedlet.

Andra läkemedel och Hemlibra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

- Användning av bypass-preparat samtidigt som du får Hemlibra
 - **Tala med din läkare innan du börjar använda Hemlibra och följ noggrant deras instruktioner för när bypass-preparat ska användas samt vilken dos och vilket schema du ska använda.** Hemlibra ökar förmågan hos ditt blod att levera sig. Därför kan dosen av bypass-preparat som krävs vara lägre än den dos du använde innan du startade Hemlibra.
 - **Använd enbart aPCC om** inte några andra behandlingsalternativ kan användas. Om aPCC ändå krävs, tala med din läkare om du känner att du behöver mer än totalt 50 enheter/kg av aPCC. För mer information om användningen av aPCC medan du får Hemlibra se avsnitt 2: "Allvarliga biverkningar av att använda aPCC under behandling med Hemlibra".
 - Trots begränsad erfarenhet av samtidig användning av antifibrinolytika (läkemedel som får blodet att koagulera) med aPCC eller rFVVa hos patienter som behandlas med Hemlibra bör du känna till att det finns risk för blodproppssjukdomar när antifibrinolytika ges intravenöst i kombination med aPCC eller rFVIIa.

Laboratorietester

Tala om för din läkare om du använder Hemlibra innan du ska ta prover för att mäta hur väl ditt blod leverar sig. Detta beror på att Hemlibra i blodet kan störa några laborietester, vilket leder till felaktiga resultat.

Graviditet och amning

- Du ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med Hemlibra och under 6 månader efter din sista injektion med Hemlibra.
- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer att överväga fördelarna för dig med att du tar Hemlibra mot riskerna för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att detta läkemedel påverkar din förmåga att köra bil eller använda några verktyg eller maskiner.

3. Hur du använder Hemlibra

Hemlibra tillhandahålls i injektionsflaskor för engångsbruk i form av en lösning som är färdig att använda utan att först behöva spädas. En läkare kvalificerad att ta hand om patienter med hemofili kommer att starta din behandling med Hemlibra. Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare om du är osäker.

Föra anteckningar

Anteckna namn och tillverkningsnummer på läkemedlet varje gång du använder Hemlibra.

Hur mycket Hemlibra du ska använda

Dosen av Hemlibra beror på din vikt och din läkare kommer att räkna ut mängden (i mg) och motsvarande volym av Hemlibra (i ml) som ska injiceras, enligt följande:

- Dosering av laddningsdos: Vecka 1 till 4: Dosen är 3 milligram för varje kilo du väger och injiceras en gång varje vecka.
- Dosering av underhållsdos: Från vecka 5 och framåt: Dosen är antingen 1,5 milligram för varje kg du väger, injicerat en gång per vecka, 3 milligram för varje kg du väger, injicerat varannan vecka, eller 6 milligram för varje kg du väger, injicerat var fjärde vecka.

Beslutet att använda antingen 1,5 mg/kg en gång per vecka, 3 mg/kg varannan vecka eller 6 mg/kg var fjärde vecka som underhållsdos ska fattas i samråd med din läkare och din vårdgivare, om sådan finns.

Olika Hemlibrakoncentrationer (30 mg/ml och 150 mg/ml) **ska inte** kombineras i samma injektion när den totala volymen ska injiceras.

Mängden Hemlibralösning som ges vid varje injektion får inte vara större än 2 ml.

Hur Hemlibra ges

Om du själv injicerar Hemlibra eller om din vårdgivare ger injektionen måste du eller din vårdgivare noggrant läsa och följa instruktionerna i avsnitt 7, "Användarinstruktioner".

- Hemlibra ges som en injektion under huden (subkutan).
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig hur Hemlibra ska injiceras.
- När du har blivit tränad ska du själv, eller med hjälp av din vårdgivare, kunna injicera detta läkemedel hemma.
- För att föra in nålen korrekt under huden, nyp tag om ett veck av lös hud vid det rengjorda injektionsstället med din fria hand. Att nypa tag om huden är viktigt för att säkerställa att du injicerar under huden (in i fettvävnaden) men inte djupare (in i en muskel). Att injicera in i en muskel kan orsaka obehag.
- Förbered och ge injektionen under rena och bakteriefria förhållanden med aseptisk teknik. Du kommer få mer information om detta av din läkare eller sjuksköterska.

Var Hemlibra ska injiceras

- Din läkare kommer att visa dig vilka områden av kroppen som är lämpliga för injektion av Hemlibra.
- De rekommenderade ställena att ge en injektion är: framsidan av midjan (nedre delen av buken), överarmens utsida eller framsidan av låren. Använd enbart de rekommenderade injektionsställena.
- För varje ny injektion, använd ett annat område på kroppen än det du använde tidigare.
- Ge inte injektioner där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård eller i områden där det finns födelsemärken eller ärr.
- När du använder Hemlibra ska eventuella andra läkemedel som injiceras under huden ges i ett annat område.

Använda sprutor och nålar

- En spruta, en överföringsnål med ett filter på 5 mikrometer eller en flaskadapter med filter på 5 mikrometer samt en injektionsnål används för att dra upp Hemlibralösning från injektionsflaskan och injicera det under huden.
- Sprutor, överföringsnålar med filter eller flaskadapter med filter samt injektionsnålar kommer inte med i denna förpackning. För ytterligare information se avsnitt 6 "Vad som behövs vid användning av Hemlibra och inte finns med i förpackningen".
- Se till att du använder en ny injektionsnål till varje injektion och kassera den efter en användning.
- En 1 ml spruta ska användas för injektioner upp till 1 ml av Hemlibralösning.
- En 2 till 3 ml spruta ska användas för injektioner med mer än 1 ml och upp till 2 ml av Hemlibralösning.

Användning för barn och ungdomar

Hemlibra kan användas hos ungdomar och barn i alla åldrar.

- Ett barn kan själv injicera detta läkemedel förutsatt att barnets sjukvårdsgivare och förälder eller vårdgivare är överens om det. Självinjektion för barn under 7 års ålder rekommenderas inte.

Om du använt för stor mängd av Hemlibra

Om du använder mer Hemlibra än du borde, tala omedelbart om det för din läkare. Detta eftersom du riskerar att utveckla biverkningar såsom blodproppar. Använd alltid Hemlibra exakt som din läkare har sagt och kontrollera med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Om du har glömt att använda Hemlibra

- Om du glömmer att ta din schemalagda injektion, injicera den glömda dosen så snart som möjligt före dagen för din nästa schemalagda dos. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet enligt schemat. Injicera inte två doser under samma dag för att kompensera för glömd dos.
- Om du är osäker på hur du ska göra, fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du slutar att använda Hemlibra

Sluta inte använda Hemlibra utan att först tala med din läkare. Om du slutar att använda Hemlibra kanske du inte längre är skyddad mot blödningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar av att använda aPCC under behandling med Hemlibra

Sluta använda Hemlibra och aPCC och kontakta omedelbart läkare om du eller din vårdgivare märker någon av följande biverkningar:

- **Nedbrytning av röda blodkroppar (trombotisk mikroangiopati):**
 - förvirring, svaghet, svullnad av armar och ben, gulfärgning av hud eller ögon, diffus smärta i mage eller rygg, illamående, kräkning eller mindre mängd urin – dessa symtom kan vara tecken på trombotisk mikroangiopati.

- **Blodproppar (tromboembolism):**
 - svullnad, värme, smärta eller rodnad – dessa symtom kan vara tecken på en blodpropp i en ven nära huden.
 - huvudvärk, domningar i ansiktet, ögonsmärta eller svullnad eller problem med din syn - dessa symtom kan vara tecken på en blodpropp i en ven bakom ditt öga.
 - svärtning av huden – detta symtom kan vara ett tecken på allvarlig skada av hudvävnaden.

Andra biverkningar vid användning av Hemlibra

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- reaktion i området där injektionen ges (rodnad, klåda, smärta)
- huvudvärk
- ledsmärta

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- feber
- muskelvärk
- diarré
- kliande utslag eller nässelfeber
- hudutslag

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- nedbrytning av röda blodkroppar (trombotisk mikroangiopati)
- blodpropp i en ven bakom ditt öga (kavernös sinustrombos)
- allvarlig skada av hudvävnaden (hudnekros)
- blodpropp i en ven nära huden (ytlig tromboflebit)
- svullet ansikte, tunga och/eller hals och/eller svårigheter att svälja, eller nässelutslag, tillsammans med svårigheter att andas, vilket tyder på ett angioödem
- utebliven effekt eller minskad effekt av behandlingen

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Hemlibra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnade injektionsflaskor som har tagits ut ur kylskåp kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 7 dagar. Efter förvaring i rumstemperatur kan oöppnade injektionsflaskor ställas tillbaka i kylskåpet. Den totala förvaringstiden vid rumstemperatur ska inte vara längre än 7 dagar.

Injektionsflaskor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 7 dagar eller som exponerats för temperaturer över 30 °C ska kasseras.

När Hemlibra har förts över från injektionsflaskan till sprutan ska det användas omedelbart. Förvara inte sprutan med lösningen i kylskåp.

Innan du använder detta läkemedel, kontrollera att lösningen inte innehåller några partiklar eller missfärgningar. Lösningen ska vara färglös till svagt gul. Använd inte detta läkemedel om du märker att det är grumligt, missfärgat eller innehåller synliga partiklar.

Kassera eventuell oanvänd lösning på lämpligt sätt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är emicizumab. Varje injektionsflaska med Hemlibra innehåller 60 mg (0,4 ml med en koncentration av 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml med en koncentration av 150 mg/ml), 150 mg (1 ml med en koncentration av 150 mg/ml) eller 300 mg (2 ml med en koncentration av 150 mg/ml) emicizumab.
- Övriga innehållsämnen är L-arginin, L-histidin, L-asparaginsyra, poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hemlibra är en injektionsvätska, lösning Den har en färglös till svagt gul vätska.

Varje förpackning med Hemlibra innehåller 1 injektionsflaska av glas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Vad som behövs vid användning av Hemlibra och inte finns med i förpackningen

En spruta, en överföringsnål med filter eller en flaskadapter med filter samt en injektionsnål behövs för att dra upp Hemlibralösning från injektionsflaskan till sprutan och injicera det under huden (se avsnitt 7, "Användarinstruktioner").

Sprutor

- **1 ml spruta:** genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-lock-spets, 0,01 ml gradering **eller**
- **2 till 3 ml spruta:** genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-lock-spets, 0,1 ml gradering.

Notera: Använd sprutor som har kolv med litet dödutrymme (LDS) när flaskadapter med filter används.

Överföringsenheter och nålar

- **Överföringsnål med filter:** Rostfritt stål med Luer-lock-anslutning, gauge 18 G, längd 35 mm (1½"), med ett filter på 5 mikrometer och företrädesvis med halvtrubbig spets **eller**
- **flaskadapter med filter:** Polypropen med Luer-lock-anslutning, inbyggt filter på 5 mikrometer, passande injektionsflaska med en yttre halsdiameter på 15 mm **och**
- **injektionsnål:** Rostfritt stål med Luer-lock-anslutning, gauge 26 G (acceptabelt intervall: 25-27 gauge), längd företrädesvis 9 mm (3/8") eller maximalt 13 mm (½"), företrädesvis med nålsäkerhetsanordning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Frankrike

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

7. Användarinstruktioner

Överföringsnål med filter Valbart alternativ (för överföring av läkemedel från injektionsflaska till spruta)



Användarinstruktioner
Hemlibra
Injektion
En-dos injektionsflaska

Du måste läsa, förstå och följa användarinstruktionerna innan du injicerar Hemlibra. Din vårdgivare ska visa dig hur du förbereder, mäter och injicerar Hemlibra på ett korrekt sätt innan du använder det för första gången. Fråga din vårdgivare om du har några frågor.

Viktig information:

Använd dig inte av dessa anvisningar om du använder en flaskadapter för att dra upp Hemlibra från injektionsflaskan. Dessa anvisningar gäller endast om du använder överföringsnål.

- Injicera **inte** dig själv eller någon annan om du inte först har visats hur du gör detta av din vårdgivare.
- Säkerställ att namnet Hemlibra finns på kartongen och injektionsflaskans etikett.
- Innan du öppnar injektionsflaskan, läs på etiketten och säkerställ att du har den/de korrekta läkemedelsstyrkorna för att ge den förskrivna dosen. Du kan behöva använda fler än 1 injektionsflaska för att ge dig själv den korrekta dosen.
- Kontrollera utgångsdatum på kartongen och injektionsflaskans etikett. Använd **inte** om utgångsdatumet har passerat.
- **Använd enbart injektionsflaskan en gång.** Efter att du har injicerat din dos, kassera eventuellt oanvänt Hemlibra som finns kvar i injektionsflaskan. Spara inte oanvänt läkemedel i injektionsflaskan för senare användning.
- **Använd enbart de sprutor, överföringsnålar och injektionsnålar som din vårdgivare förskriver.**
- **Använd enbart sprutorna, överföringsnålarna och injektionsnålarna en gång. Kassera använda nålskydd, injektionsflaskor samt sprutor och nålar.**
- Om din förskrivna dos är högre än 2 ml kommer du behöva mer än en subkutan injektion av Hemlibra; kontakta din vårdgivare för injektionsinstruktioner.
- Du får enbart injicera Hemlibra under huden.

Förvaring av Hemlibra injektionsflaskor:

- Förvara injektionsflaskan i kylskåp (2 °C-8 °C). Får **ej** frysas.
- Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Öppnade injektionsflaskor som har tagits ut ur kylskåp kan förvaras i rumstemperatur (under 30 °C) i upp till 7 dagar. Efter förvaring i rumstemperatur kan öppnade injektionsflaskor ställas tillbaka i kylskåpet. Den totala förvaringstiden (total tid utanför kylskåp) vid rumstemperatur ska inte vara längre än 7 dagar.
- Kassera injektionsflaskor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 7 dagar eller som har varit i temperaturer över 30 °C.
- Förvara injektionsflaskorna utom syn- och räckhåll för barn.
- Ta ut injektionsflaskan ur kylskåpet 15 minuter före användning för att uppnå rumstemperatur (under 30 °C) innan en injektion förbereds.
- Skaka **inte** injektionsflaskan.

Förvaring av nålar och sprutor:

- Förvara överföringsnålen, injektionsnålen och sprutan på ett torrt ställe.
- Förvara överföringsnålen, injektionsnålen och sprutan utom syn- och räckhåll för barn.

Inspektera läkemedlet och dina hjälpmedel:

- Samla ihop alla hjälpmedel angivna nedan för att förbereda och ge injektionen.
- **Kontrollera** utgångsdatum på kartongen, injektionsflaskans etikett och på hjälpmedlen angivna nedan. Använd **inte** om utgångsdatumet har passerat.
- Använd **inte** injektionsflaskan om:
 - Läkemedlet är grumligt, simmigt eller färgat.
 - Läkemedlet innehåller partiklar.
 - Locket som täcker proppen saknas.
- Inspektera hjälpmedlen för skador. Använd **inte** om de verkar vara skadade eller har tappats.
- Placera hjälpmedlen på en ren, väl upplyst och plan arbetsyta.

Inkluderat i kartongen:

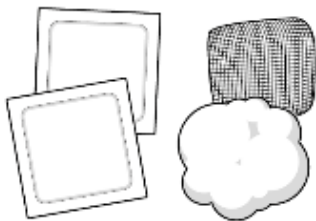


- **Injektionsflaska med läkemedel**

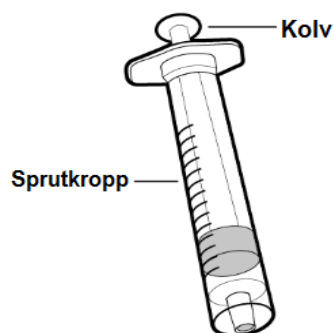


- **Hemlibra användarinstruktioner**

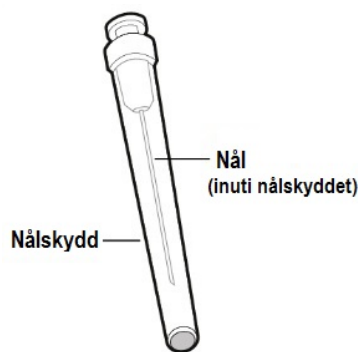
Inte inkluderat i kartongen:



- **Alkoholsvabbar**
Notera: Om du behöver använda mer än en injektionsflaska för att injicera din förskrivna dos måste du använda en ny alkoholsvabb för varje injektionsflaska.
- **Förband**
- **Bomullstuss**



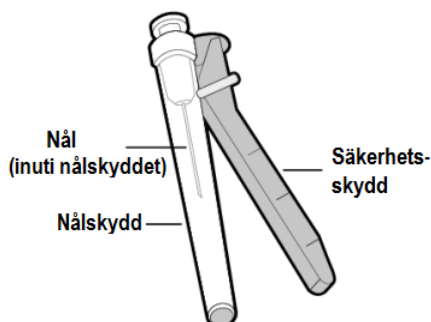
- **Spruta**
För injektioner upp till 1 ml, använd en **1 ml spruta**.
- För injektioner mellan 1 ml och 2 ml, använd en **2 ml- eller 3 ml-spruta**.
- **Notera:** Använd **inte** 2 ml- eller 3 ml-spruta för doser upp till 1 ml.



- **18G Överföringsnål med filter på 5 mikrometer**

Notera: Om du behöver använda mer än en injektionsflaska för att injicera din förskrivna dos måste du använda en ny överföringsnål till varje injektionsflaska.

- Använd **inte** överföringsnålen till att injicera läkemedlet.



- **Injektionsnål med säkerhetsskydd** (används för att injicera läkemedel)

- Använd **inte** injektionsnålen till att dra upp läkemedel från injektionsflaskan.



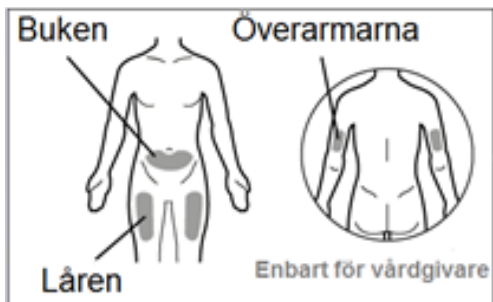
- **Sticksäker kanylbehållare**

Förbered dig:



- Före användning, låt injektionsflaskan/flaskorna uppnå rumstemperatur i ungefär 15 min på en ren och plan yta. Undvik direkt solljus.
- Försök **inte** värma upp injektionsflaskan på något annat sätt.
- **Tvätta händerna** noga med tvål och vatten.

Välja ut och förbereda ett injektionsställe:



- Rengör injektionsstället med en alkoholsvabb.
- Låt huden lufttorka i ungefär 10 sekunder.
- Rör **inte**, fläkta **inte** och blås **inte** på det rengjorda området före injektionen.

För injektion kan du använda:

- Låret (framsida och mitt på).
- Magområdet (buken), förutom området 5 cm kring naveln.
- Överarmens utsida (enbart om vårdgivare ger injektionen).
- Använd olika injektionsställen till varje injektion, minst 2,5 cm från det område du använde vid någon tidigare injektion.
- Injicera **inte** i områden som kan irriteras av ett bälte eller midjeband.
- Injicera **inte** i i födelsemärken, ärr, blåmärken eller områden där huden är känslig/öm, rodnad, hård eller huden är skadad.

Förbereda sprutan för injektion:

- När sprutan har fyllts med läkemedlet måste injektionen ges omedelbart.
- När injektionsnålens nålskydd har tagits av måste läkemedlet i sprutan injiceras under huden inom 5 minuter.
- Rör **inte** vid exponerade nålar och placera dem inte på någon yta när nålskyddet väl har tagits av.
- Använd **inte** sprutan om nålen har rört vid någon yta.

Viktig information efter injektionen:

- **Om du ser bloddroppar vid injektionsstället kan du pressa en steril bomullstuss eller förband över injektionsstället i minst 10 sekunder tills blödningen har slutat.**
- Om du har blåmärken (litet område med blödning under huden) kan en isblåsa också försiktigt tryckas mot området. Om blödningen inte upphör, kontakta hälso- och sjukvårdspersonal.
- Gnugga **inte** på injektionsstället efter injektionen.

Kassering av läkemedlet och hjälpmedlen:

Viktigt: Förvara alltid kanylbehållaren utom räckhåll för barn.

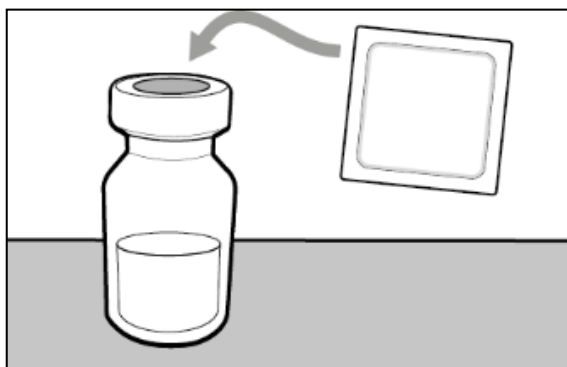
- **Kasta alla använda nålskydd, injektionsflaskor, nålar och sprutor i kanylbehållare eller punktionssäker behållare.**
- Lägg dina använda nålar och sprutor i en kanylbehållare direkt efter användning. Släng inte några lösa skydd, injektionsflaskor, nålar eller sprutor i hushållssoporna.
- Om du inte har en kanylbehållare kan du använda en hushållsbehållare som är:
 - Gjord av hårdplast
 - Kan stängas med ett tätslutande, sticksäkert lock utan att några vassa delar kan komma ut.
 - Upprätt och stabil under användning.
 - Säker mot läckor.
 - Ordentligt märkt för att varna för riskavfall inuti behållaren.
- När kanylbehållaren nästan är full behöver du följa dina lokala riktlinjer för hur du kasserar kanylbehållaren på rätt sätt.
- Släng inte någon kanylbehållare i hushållssoporna om inte dina lokala riktlinjer tillåter detta. Återvinn inte kanylbehållaren.

1. FÖRBEREDELSE

Steg 1. Ta bort locket från injektionsflaskan och rengör injektionsflaskans ovansida

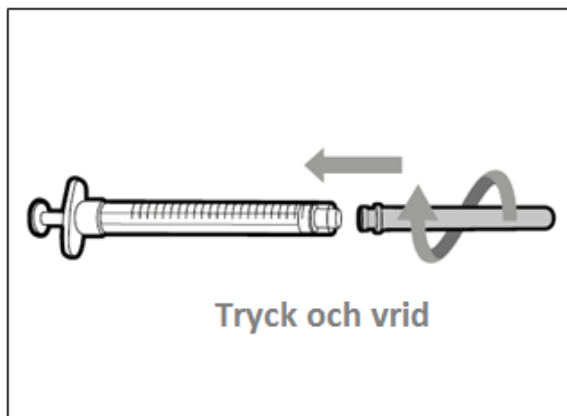


- Ta av locket från injektionsflaskan.
- Släng locket i kanylbehållaren.

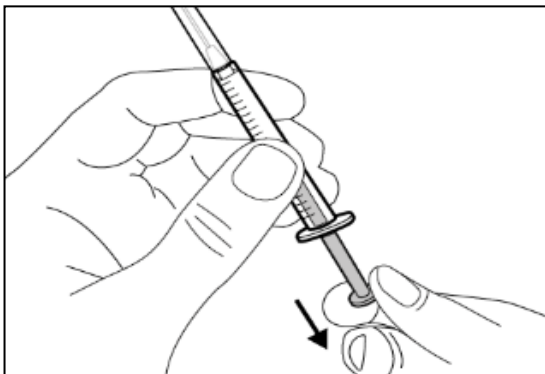


- Rengör ovansidan av injektionsflaskans propp med en alkoholsvabb.

Steg 2. Fäst överföringsnålen med filter på sprutan

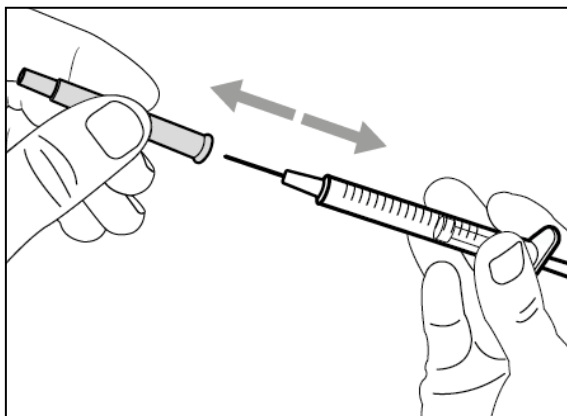


- Tryck och vrid överföringsnålen med filter medurs på sprutan tills den är helt fastsatt.



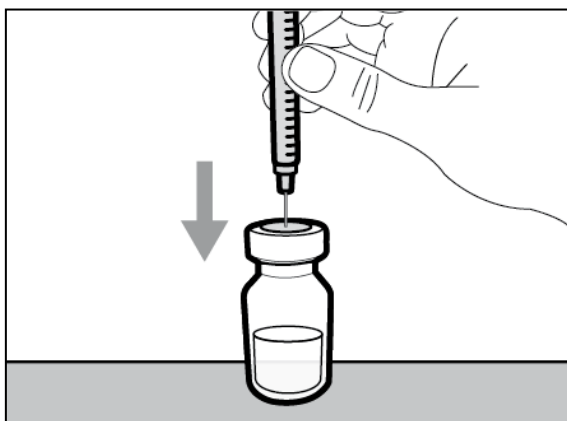
- Dra långsamt kolven bakåt och dra in luft i sprutan till samma mängd som din förskrivna dos.

Steg 3. Ta av nålskyddet från överföringsnålen

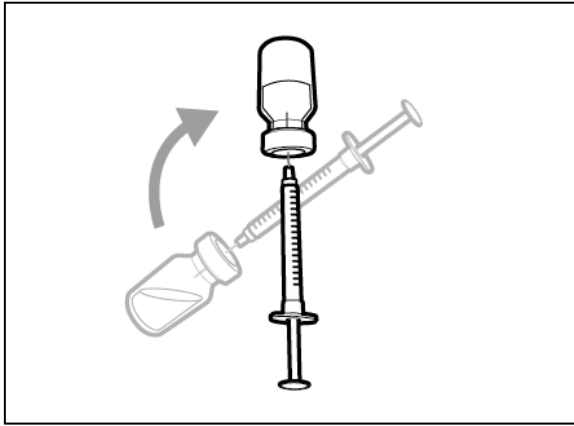


- Håll i sprutcyindern med överföringsnålen pekandes uppåt.
- Dra försiktigt av överföringsnålens nålskydd bort från din egen kropp. **Kasta inte bort nålskyddet. Placera överföringsnålens nålskydd på en ren plan yta.** Du kommer att behöva sätta på nålskyddet igen efter att du fört över läkemedlet.
- **Rör inte** vid nålspetsen eller placera den på en yta efter att nålskyddet tagits av.

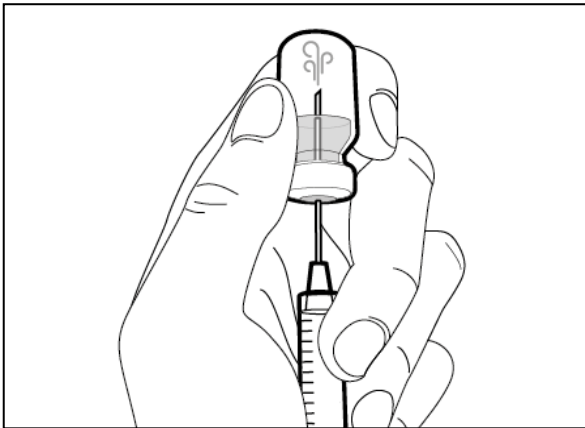
Steg 4: Injicera luft in i injektionsflaskan



- Ställ injektionsflaskan på en plan yta och för in överföringsnålen rakt ner i **mitten** av injektionsflaskans propp.

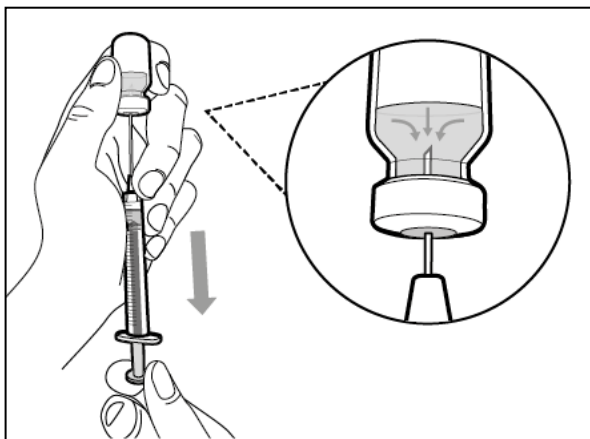


- Behåll nålen inne i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ned.



- Med nålen pekandes uppåt, tryck på kolven för att injicera luften från sprutan **ovanför läkemedelsnivån**.
- Håll kvar fingret nedpressat på sprutkolven.
- Injicera **inte** luft in i läkemedlet eftersom det kan skapa luftbubblor eller skum i läkemedlet.

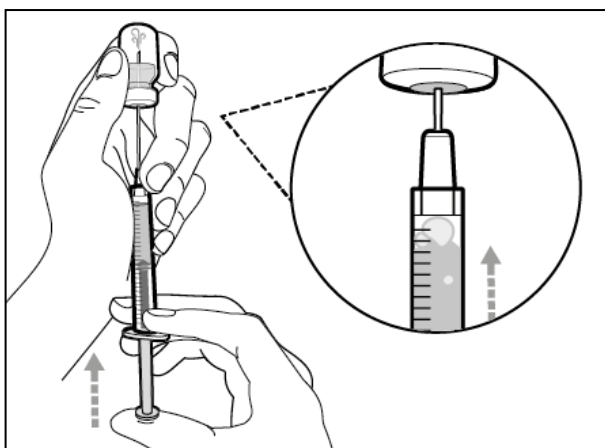
Steg 5. Överför läkemedlet till sprutan



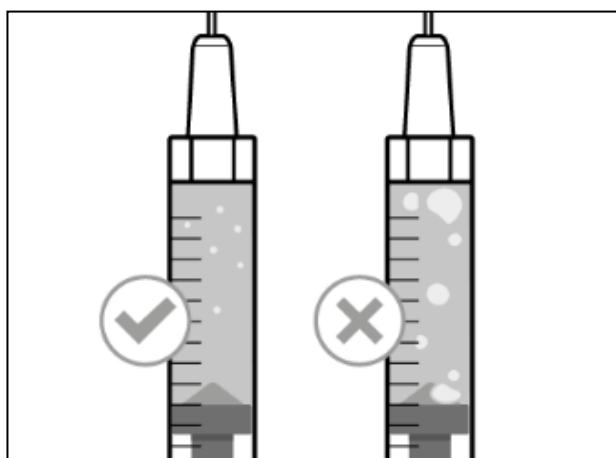
- Dra ner nålspetsen så att den är **i läkemedlet**.
- Håll sprutan pekandes uppåt och dra långsamt tillbaka kolven så att **sprutan fylls med** en större mängd **läkemedel** än vad som behövs för din förskrivna dos.
- **Håll ett stadigt tag i kolven** så att den inte dras tillbaka in igen.
- Var försiktig så att du inte drar ur kolven från sprutan.

Viktigt: Om din förskrivna dos är större än mängden Hemlibra i injektionsflaskan, **dra upp allt läkemedel** och gå till avsnittet ”**Kombinera injektionsflaskor**” nu.

Steg 6. Ta bort luftbubblor



- Behåll nålen i injektionsflaskan och kontrollera sprutan för större luftbubblor. Stora luftbubblor kan minska dosen du får.



- **Ta bort de större luftbubblorna** genom att försiktigt **knacka** på sprutcyllindern med fingrarna tills luften stiger till toppen av sprutan. Flytta spetsen på sprutan **ovanför läkemedlet** och tryck långsamt på kolven uppåt för att pressa ut luftbubblorna ur sprutan.
- Om mängden läkemedel i sprutan nu är vid eller under din förskrivna dos, flytta sprutspetsen så att den är **i läkemedlet** och **dra** långsamt tillbaka kolven tills du har **mer** än den mängd läkemedel du behöver för **din förskrivna dos**.
- Var försiktig så att du inte drar ur kolven från sprutan.
- Upprepa stegen ovan tills du fått bort de större luftbubblorna.

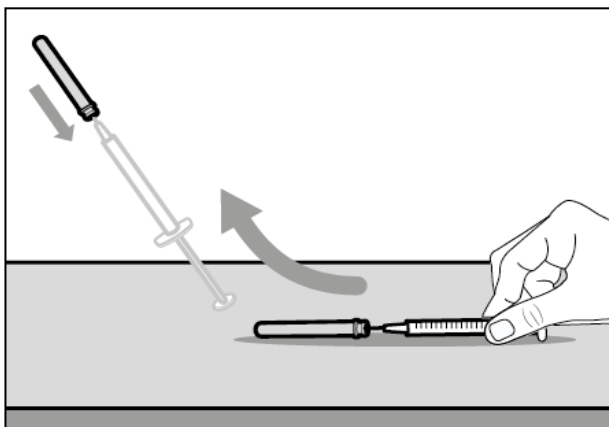
Notera: Försäkra dig om att du har tillräckligt med läkemedel i sprutan för att ta din dos innan du går vidare till nästa steg. Om du inte kan dra upp allt läkemedel, vänd injektionsflaskan upprätt för att nå den kvarvarande mängden.



Använd **inte** överföringsnålen till att injicera läkemedlet eftersom det kan orsaka smärta och blödning.

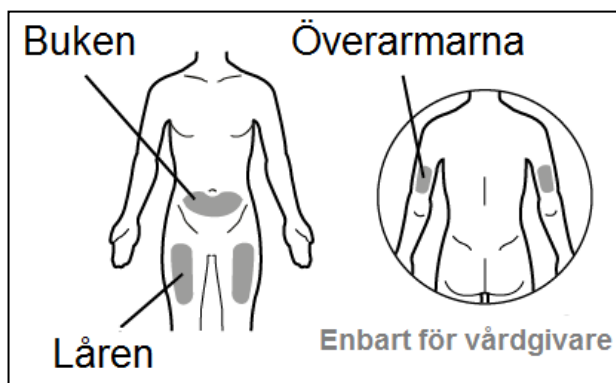
2. INJEKTION

Steg 7. Sätt tillbaka nålskyddet på överföringsnålen



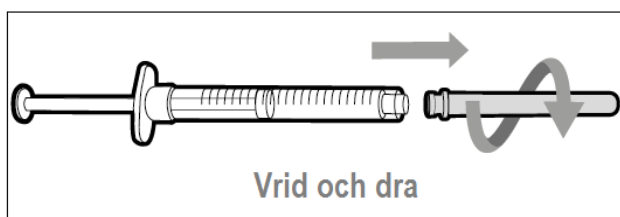
- Dra ut sprutan och överföringsnålen från injektionsflaskan.
- **Använd en hand** och **glid** in nålen i nålskyddet, **skyffla** sedan **uppåt** för att täcka nålen.
- När nålen väl är täckt, tryck nålens nålskydd mot sprutan tills det är helt fastsatt med **en hand** för att undvika att du skadar dig själv av misstag.

Steg 8. Rengör injektionsstället



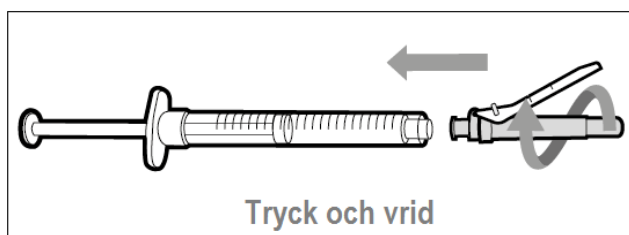
- Välj ut och **rengör** injektionsstället med en alkoholsvabb.

Steg 9. Ta bort den använda överföringsnålen från sprutan



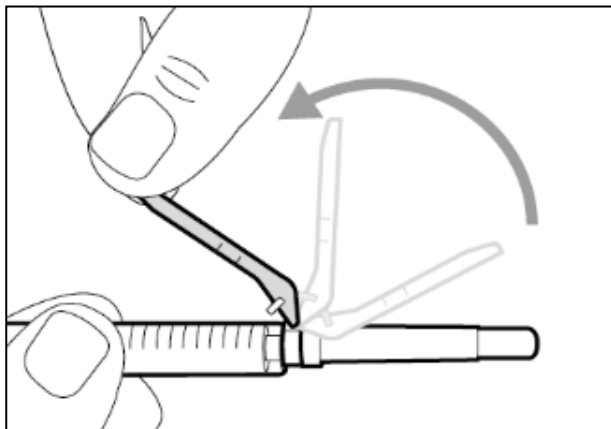
- Ta bort den använda överföringsnålen från sprutan genom att vrida den moturs och försiktigt dra i den.
- Släng den använda överföringsnålen i kanylbehållaren.

Steg 10. Sätt fast injektionsnålen på sprutan



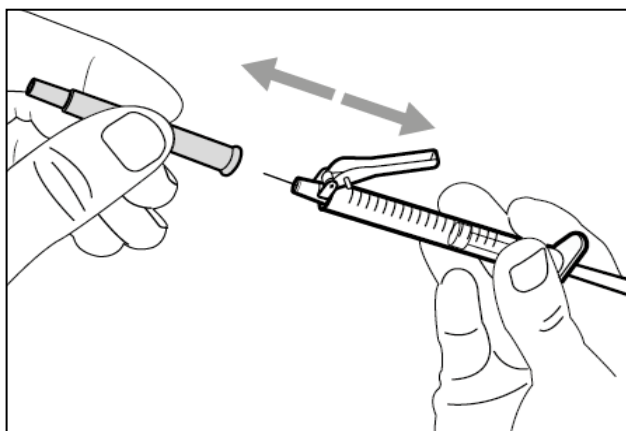
- Tryck och vrid injektionsnålen medurs på sprutan tills den är helt fastsatt.

Steg 11. Flytta säkerhetsskyddet



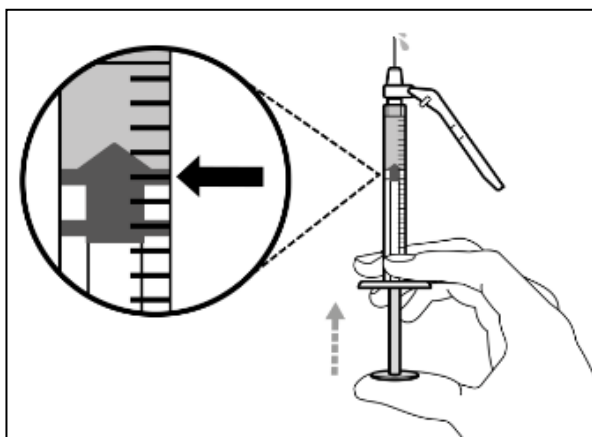
- Flytta säkerhetsskyddet bort från nålen och **mot** sprutcylindern.

Steg 12. Ta bort nålskyddet



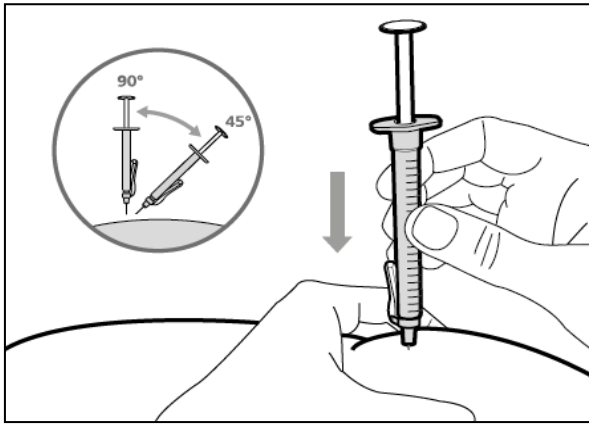
- Dra **försiktigt** bort nålskyddet rakt ut från sprutan.
- Släng nålskyddet i kanylbehållaren.
- Rör inte nålspetsen och låt den inte vidröra någon yta.
- Efter att injektionsnålens nålskydd har tagits bort måste läkemedlet i sprutan injiceras inom 5 minuter.

Steg 13. Justera kolven till förskrivn dos



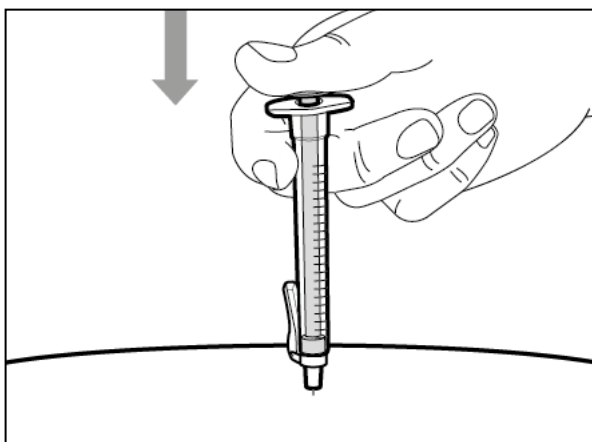
- Håll sprutan med nålen pekandes uppåt och tryck långsamt kolven till din förskrivna dos.
- **Kontrollera din dos**, säkerställ att den översta kanten på kolven är i linje med markeringen på sprutan för din förskrivna dos.

Steg 14. Subkutan injektion (under huden)



- Nyp tag om huden på det utvalda injektionsstället och stick in nålen helt med en **vinkel av 45° till 90°** med en snabb och säker rörelse. Håll eller tryck **inte** på kolven när nålen sticks in.
- Håll kvar sprutans läge och släpp taget om hudvecket vid injektionsstället.

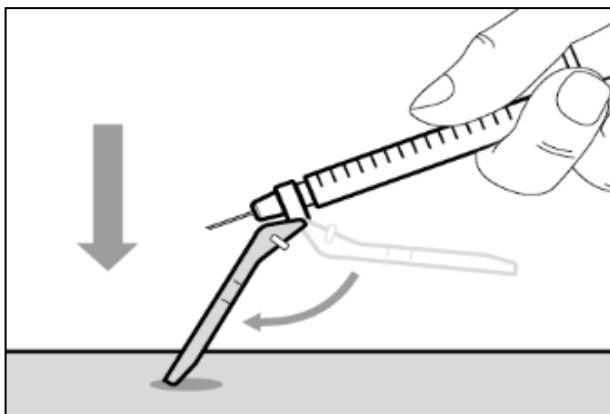
Steg 15. Injicera läkemedlet



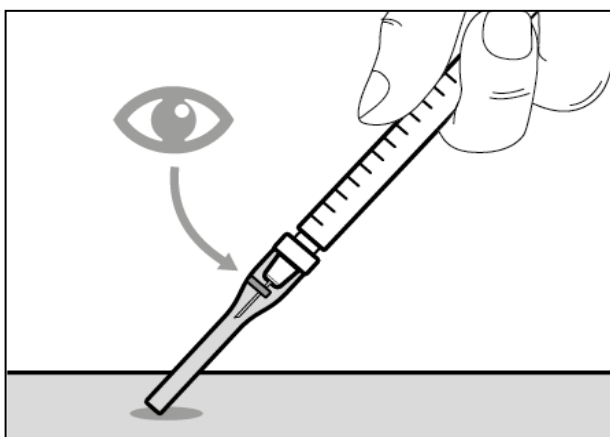
- Injicera långsamt allt läkemedel genom att försiktigt trycka ner kolven hela vägen.
- Dra ut nålen och sprutan från injektionsstället i samma vinkel som den fördes in.

3. KASSERING

Steg 16. Täck nålen med säkerhetsskyddet

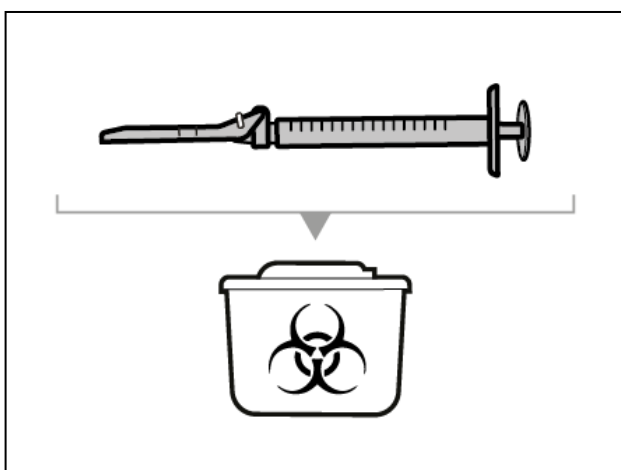


- Flytta säkerhetsskyddet framåt 90°, bort från sprutcyllindern.
- **Medan du håller sprutan med en hand, tryck ner säkerhetsskyddet** mot en plan yta med en säker och snabb rörelse tills du hör ett "klick".



- Om du inte hör ett klick, kontrollera att nålen är helt täckt av säkerhetsskyddet.
- Håll fingrarna bakom säkerhetsskyddet och borta från nålen hela tiden.
- Ta **inte** bort injektionsnålen.

Steg 17. Slänga sprutan och nålen

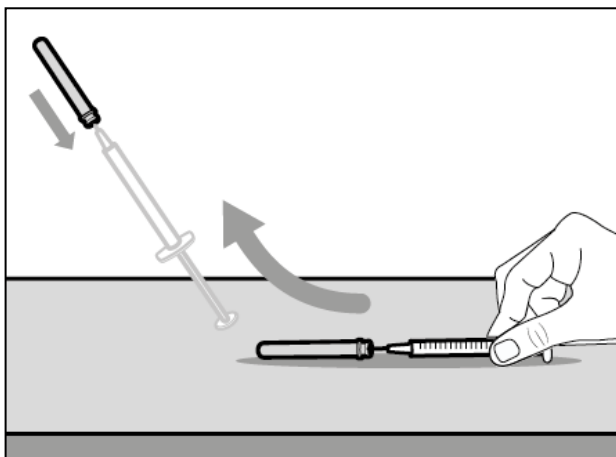


- Lägg dina använda nålar och sprutor i en kanylbehållare direkt efter användning. För ytterligare information se avsnitt "Kassering av läkemedlet och hjälpmedlen".
- Försök **inte** ta bort injektionsnålen från den använda sprutan.
- Sätt **inte tillbaka** nålskyddet på nålen.
- **Viktigt:** förvara alltid kanylbehållaren utom räckhåll för barn.
- Kasta oanvända nålskydd, injektionsflaskor, nålar och sprutor i en kanylbehållare eller punktionssäker behållare.

Kombinera injektionsflaskor

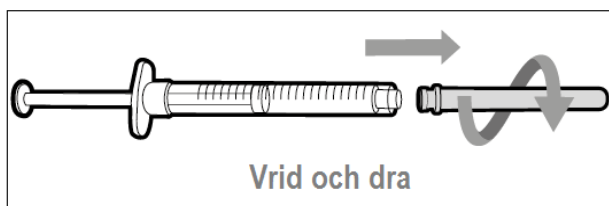
Om du behöver använda mer än 1 injektionsflaska för att få din förskrivna dos, följ dessa steg efter att du har dragit upp läkemedlet från den första injektionsflaskan enligt beskrivningen i steg 5. Du måste använda en ny överföringsnål för varje injektionsflaska.

Steg A. Sätt tillbaka skyddet på överföringsnålen



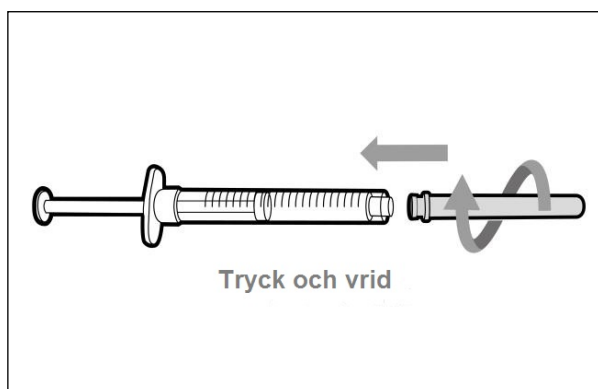
- Dra ut sprutan och överföringsnålen från injektionsflaskan.
- **Använd en hand** och **för in** nålen i nålskyddet, **skyffla** sedan **uppåt** för att täcka nålen.
- När nålen väl är täckt, tryck nålens nålskydd mot sprutan tills det är helt fastsatt med **en hand** för att undvika att du skadar dig själv av misstag.

Steg B. Ta bort den använda överföringsnålen från sprutan



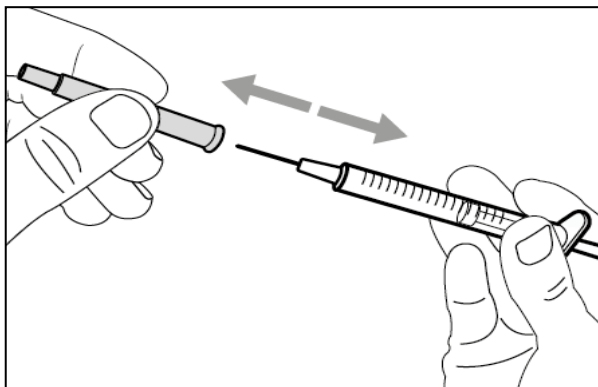
- Ta bort den använda överföringsnålen från sprutan genom att vrida den moturs och försiktigt dra i den.
- Släng den använda överföringsnålen i kanylbehållaren.

Steg C. Sätt fast en ny överföringsnål med filter på sprutan



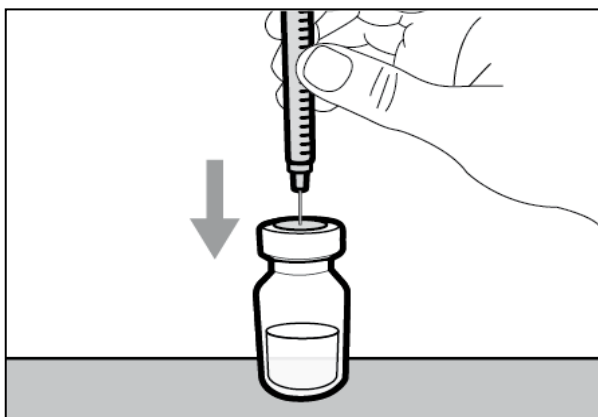
- Tryck och vrid på en **ny** överföringsnål medurs på sprutan tills den är helt fastsatt
- Dra långsamt kolven bakåt och dra in luft i sprutan till samma mängd som din förskrivna dos.

Steg D. Ta av nålskyddet från överföringssprutan

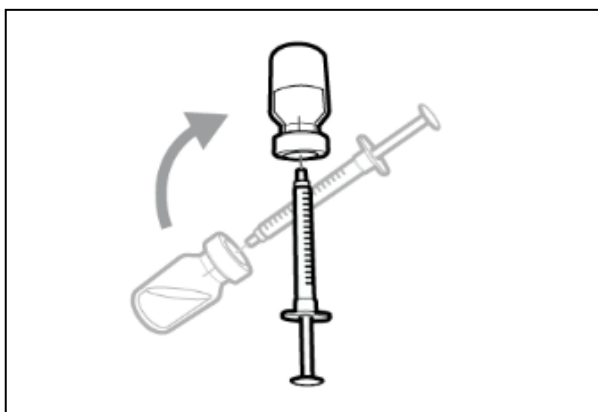


- Håll i sprutcyllindern med överföringsnålen pekandes uppåt.
- Dra försiktigt av nålskyddet bort från din egen kropp. **Kasta inte bort nålskyddet.** Du kommer att behöva sätta på nålskyddet igen efter att du överfört läkemedlet.
- **Rör inte** vid nålspetsen.

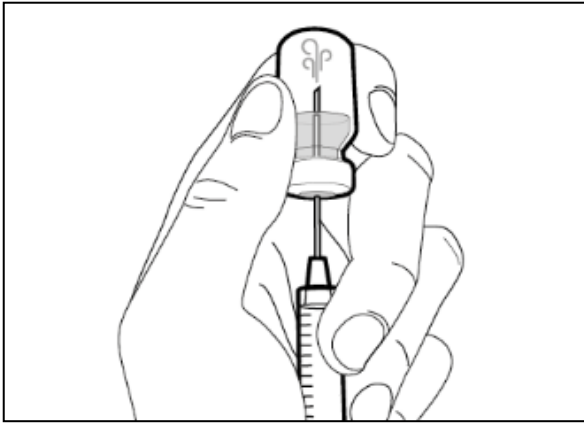
Steg E. Injicera luft i injektionsflaskan



- Med den nya injektionsflaskan placerad på en plan yta, för in den nya överföringsnålen rakt ner i **mitten** av injektionsflaskans propp.

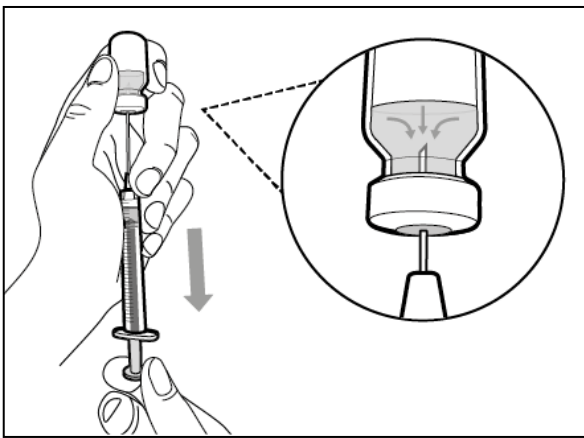


- Behåll nålen inne i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ned.



- Med nålen pekandes uppåt, tryck på kolven för att injicera luften från sprutan **ovanför läkemedelsnivån**.
- Håll kvar fingret nedpressat på sprutkolven.
- Injicera **inte** luft in i läkemedlet eftersom det kan skapa luftbubblor eller skum i läkemedlet.

Steg F. Överför läkemedlet till sprutan



- Dra ner nålspetsen så att den är **i läkemedlet**.
- Håll sprutan pekandes uppåt och dra långsamt tillbaka kolven så att **sprutan fylls med** en större mängd **läkemedel** än vad som behövs för din förskrivna dos.
- **Håll ett stadigt tag i kolven** så att den inte dras tillbaka in igen.
- Var försiktig så att du inte drar ur kolven från sprutan.

Notera: Försäkra dig om att du har tillräckligt med läkemedel i sprutan för att ta din dos innan du går vidare till nästa steg. Om du inte kan dra upp allt läkemedel, vänd injektionsflaskan upprätt för att nå den kvarvarande mängden.



Använd **inte** överföringsnålen för att injicera läkemedlet eftersom det kan orsaka skada såsom smärta och blödning.

Upprepa steg A till F för varje ytterligare injektionsflaska tills du har större mängd läkemedel än vad som behövs för din förskrivna dos. Behåll överföringsnålen inne i flaskan när du är klar och återgå till steg 6, "Ta bort luftbubblor". Fortsätt med de återstående stegen.

Flaskadapter med filter

Valfritt alternativ

(för överföring av läkemedel från injektionsflaska till spruta)



Användarinstruktioner
Hemlibra
Injektion
En-dos injektionsflaska/-flaskor

Du måste läsa, förstå och följa användarinstruktionerna innan du injicerar Hemlibra. Din vårdgivare ska visa dig hur du förbereder, mäter och injicerar Hemlibra på ett korrekt sätt innan du använder det för första gången. Fråga din vårdgivare om du har några frågor.

Viktig information:

Använd dig inte av dessa anvisningar om du använder en överföringsnål för att dra upp Hemlibra från injektionsflaskan. Dessa anvisningar gäller endast om du använder flaskadaptern.

- Injicera **inte** dig själv eller någon annan om du inte först har visats hur du gör detta av din vårdgivare.
- Säkerställ att namnet Hemlibra finns på kartongen och injektionsflaskans etikett.
- Innan du öppnar injektionsflaskan, läs på etiketten och säkerställ att du har den/de korrekta läkemedelsstyrkorna för att ge den förskrivna dosen. Du kan behöva använda fler än 1 injektionsflaska för att ge dig själv den korrekta dosen.
- Kontrollera utgångsdatum på kartongen och injektionsflaskans etikett. Använd **inte** om utgångsdatumet har passerat.
- **Använd enbart injektionsflaskan en gång.** Efter att du har injicerat din dos, kassera eventuellt oanvänt Hemlibra som finns kvar i injektionsflaskan. Spara **inte** oanvänt läkemedel i injektionsflaskan för senare användning.
- **Använd enbart de sprutor, flaskadapttrar och injektionsnålar som din vårdgivare förskriver.**
- **Använd sprutorna, flaskadapttrarna och injektionsnålarna endast en gång. Kassera använda skydd, injektionsflaskor, sprutor och nålar.**
- Om din förskrivna dos är högre än 2 ml kommer du behöva mer än en subkutan injektion av Hemlibra; kontakta din vårdgivare för injektionsinstruktioner.
- Du får enbart injicera Hemlibra under huden.

Förvaring av Hemlibra injektionsflaskor:

- Förvara injektionsflaskan i kylskåp (2 °C-8 °C). **Får ej** frysas.

- Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Öppnade injektionsflaskor som har tagits ut ur kylskåp kan förvaras i rumstemperatur (under 30 °C) i upp till 7 dagar. Efter förvaring i rumstemperatur kan öppnade injektionsflaskor ställas tillbaka i kylskåpet. Den totala förvaringstiden (total tid utanför kylskåp) vid rumstemperatur ska inte vara längre än 7 dagar.
- Kassera injektionsflaskor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 7 dagar eller som har varit i temperaturer över 30 °C.
- Förvara injektionsflaskorna utom syn- och räckhåll för barn.
- Ta ut injektionsflaskan ur kylskåpet 15 minuter före användning och låt den anta rumstemperatur (under 30 °C) innan en injektion förbereds.
- **Skaka inte** injektionsflaskan.

Förvaring av flaskadaptar, nålar och sprutor:

- Förvara flaskadaptern, injektionsnålen och sprutan på en torr plats.
- Förvara flaskadaptern, injektionsnålen och sprutan utom syn- och räckhåll för barn.

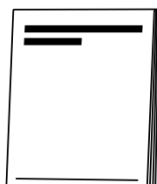
Inspektera läkemedlet och dina hjälpmedel

- Samla ihop alla hjälpmedel som anges nedan för att förbereda och ge injektionen.
- **Kontrollera** utgångsdatum på kartongen, injektionsflaskans etikett och på hjälpmedlen angivna nedan. Använd **inte** om utgångsdatumet har passerat.
- **Använd inte** injektionsflaskan om:
 - läkemedlet är grumligt, simmigt eller färgat
 - läkemedlet innehåller partiklar
 - locket som täcker proppen saknas.
- Inspektera hjälpmedlen för skador. Använd **inte** om de verkar vara skadade eller har tappats.
- Placera hjälpmedlen på en ren, väl upplyst och plan arbetsyta.

Inkluderat i kartongen:

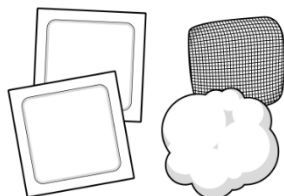


- **Injektionsflaska med läkemedel**



- **Hemlibra användarinstruktioner**

Inte inkluderat i kartongen:



- **Alkoholsvabbar**

Notera: Om du behöver använda mer än en injektionsflaska för att injicera din förskrivna dos måste du använda en ny alkoholsvabb för varje injektionsflaska.

- **Förband**
- **Bomullstuss**



- **Flaskadapter med filter** (ska sättas fast ovanpå injektionsflaskan).

Notera: Används för att dra upp läkemedel ur injektionsflaskan till sprutan. Om du behöver använda mer än en injektionsflaska för att injicera din förskrivna dos måste du använda en ny flaskadapter för varje injektionsflaska.

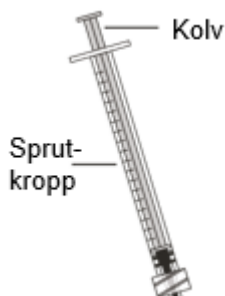
⚠ **Stick inte ner injektionsnålen i flaskadaptern.**

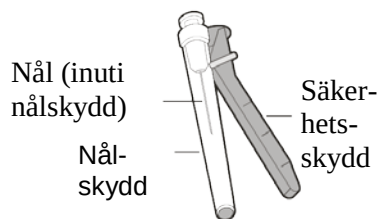
- **Spruta med kolv med litet dödutrymme (LDS)**

Viktigt:

- För injektioner upp till 1 ml, använd en **1 ml LDS-spruta**
- För injektioner över 1 ml, använd **2 ml eller 3 ml LDS-sprutor**.

Notera: Använd **inte 2 ml eller 3 ml** LDS-sprutor för doser upp till 1 ml.



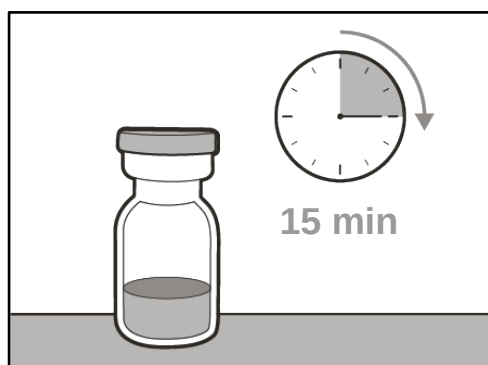


- Injektionsnål med säkerhetsskydd (används för att injicera läkemedel).
- Stick **inte** in injektionsnålen i flaskadaptern och använd **inte** injektionsnålen för att dra upp läkemedel från injektionsflaskan.

- **Kanylbehållare**

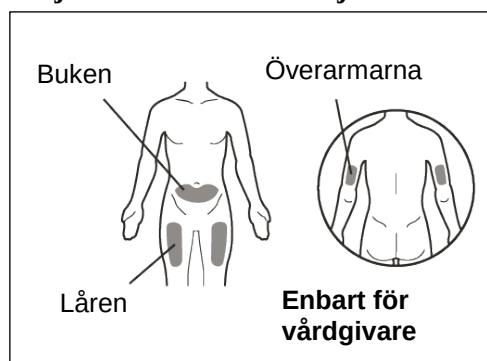


Förbered dig:



- Före användning, låt injektionsflaskan/-flaskorna uppnå rumstemperatur i ungefär 15 minuter på en ren och plan yta. Undvik direkt solljus.
- Försök **inte** värma upp injektionsflaskan på något annat sätt.
- **Tvätta händerna** noga med tvål och vatten.

Välj ut och förbered ett injektionsställe:



- Rengör injektionsstället med en alkoholsvabb.
- Låt huden lufttorka i ungefär 10 sekunder.
- Rör **inte**, fläkta **inte** och blås **inte** på det rengjorda området före injektionen.

För injektion kan du använda:

- Låret (framsida och mitt på).
- Magområdet (buken), förutom området 5 cm kring naveln.
- Överarmens utsida (enbart om vårdgivare ger injektionen).
- Använd olika injektionsställen till varje injektion, minst 2,5 cm från det område du använde vid tidigare injektioner.
- Injicera **inte** i områden som kan irriteras av ett bälte eller midjeband.
- Injicera **inte** i födelsemärken, ärr, blåmärken eller områden där huden är känslig/öm, rodnad, hård eller huden är skadad.

Förbereda sprutan för injektion:

- När sprutan har fyllts med läkemedlet måste injektionen ges omedelbart.
- När injektionsnålens nålskydd har tagits av måste läkemedlet i sprutan injiceras under huden inom 5 minuter.
- Rör **inte** vid exponerade nålar och placera dem inte på någon yta när nålskyddet väl har tagits av.
- Använd **inte** sprutan om nålen vidrört någon yta.

Viktig information efter injektionen:

- Om du ser bloddroppar vid injektionsstället kan du trycka en steril bomullstuss eller förband över injektionsstället i minst 10 sekunder tills blödningen upphört.
- Om du har blåmärken (litet område med blödning under huden) kan en isklamp också försiktigt tryckas mot området. Om blödningen inte upphör, kontakta hälso- och sjukvårdspersonal.
- Gnugga **inte** på injektionsstället efter injektionen.

Kassering av läkemedlet och hjälpmedlen:

Viktigt: Förvara alltid kanylbehållaren utom räckhåll för barn.

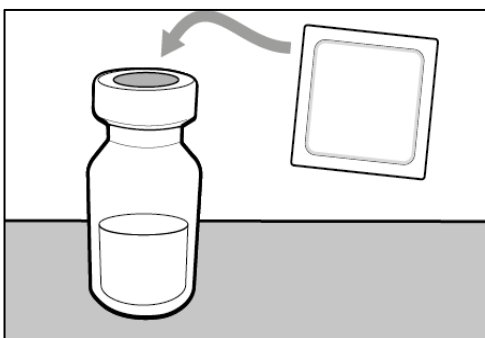
- Kasta alla använda skydd, injektionsflaskor, flaskadaptar, nålar och sprutor i en kanylbehållare eller punktionssäker behållare.
- Lägg använda flaskadaptar, nålar och sprutor i en kanylbehållare direkt efter användning. **Kasta inte** några lösa skydd, injektionsflaskor, nålar eller sprutor i hushållssoporna.
- Om du inte har en kanylbehållare kan du använda en hushållsbehållare som är
 - gjord av hårdplast
 - kan stängas med ett tättslutande, sticksäkert lock utan att några vassa delar kan komma ut
 - upprätt och stabil under användning
 - säker mot läckor
 - ordentligt märkt med varning om att behållaren innehåller riskavfall.
- När kanylbehållaren är nästan full behöver du följa dina lokala riktlinjer för hur du kasserar kanylbehållaren på rätt sätt.
- Släng **inte** någon kanylbehållare i hushållssoporna om inte dina lokala riktlinjer tillåter detta. Återvinn **inte** din kanylbehållare.

1. FÖRBEREDELSE

Steg 1. Ta bort locket från injektionsflaskan och rengör injektionsflaskans ovansida

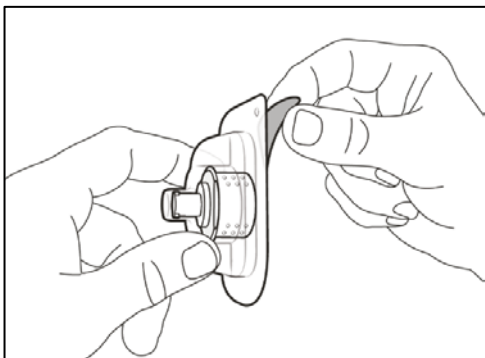


- Ta av locket från injektionsflaskan.
- Släng locket i kanylbehållaren.

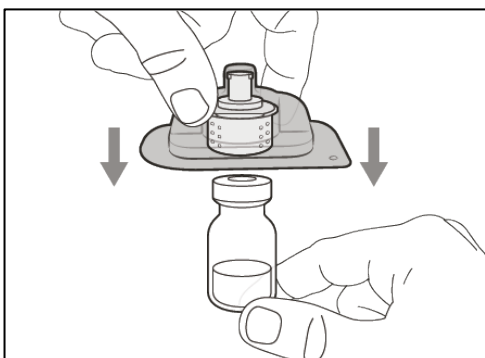


- Rengör ovansidan av injektionsflaskans propp med en alkoholsvabb

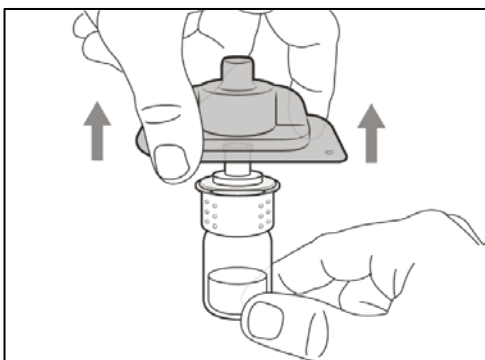
Steg 2. För ner flaskadaptern i injektionsflaskan



- Öppna blisterförpackningen genom att dra av baksidan.
⚠ **Ta inte ut** flaskadaptern ur den genomskinliga blisterförpackningen av plast.

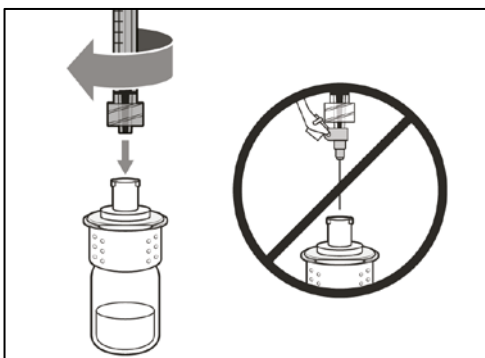


- Tryck bestämt ner blisterförpackningen av plast med flaskadapter på den nya injektionsflaskan tills du hört ett **”klick”**.



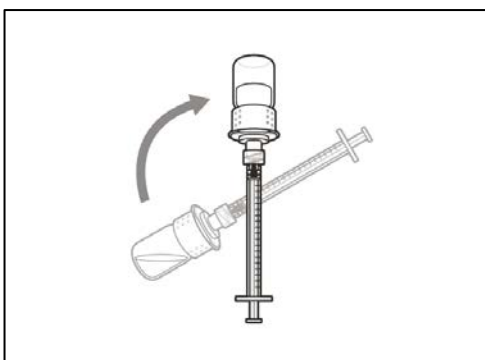
- Ta bort blisterförpackningen av plast och kasta den.
- Rör **inte** vid flaskadapters spets.

Steg 3. Sätt fast sprutan på flaskadaptern

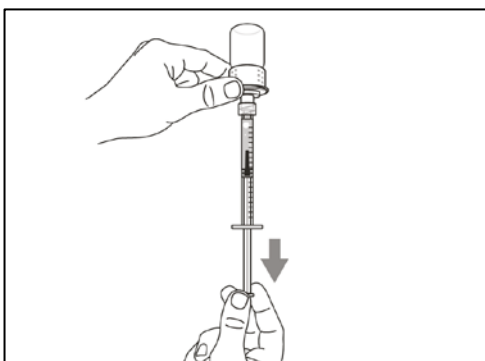


- **Ta av sprutskyddet** (om sådant finns).
- **Tryck fast och vrid sprutan medurs** på flaskadaptern tills den är helt fastsatt.

Steg 4. Överför läkemedlet till sprutan



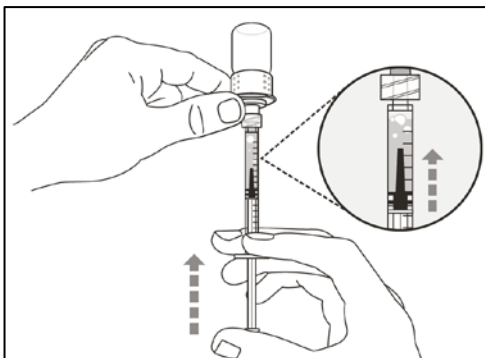
- Låt flaskadaptern sitta kvar på sprutan och vänd injektionsflaskan upp och ner.



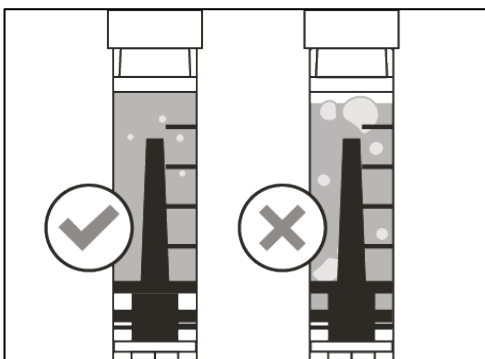
- Håll sprutan pekandes uppåt och dra långsamt ut kolven för att **fylla sprutan** med en **större mängd läkemedel** än vad som behövs för din ordinerade dos.
- **Håll ett stadigt tag i kolven** så att den inte dras tillbaka in igen.
- Var försiktig så att du inte drar ut kolven ur sprutan.

Viktigt: Om din förskrivna dos är större än mängden Hemlibra i injektionsflaskan, dra upp allt läkemedel och gå till avsnittet **”Kombinera injektionsflaskor”** nu.

Steg 5. Ta bort luftbubblor



- Låt sprutan sitta kvar i injektionsflaskan och **kontrollera sprutan för större luftbubblor**. Stora luftbubblor kan minska dosen du får.

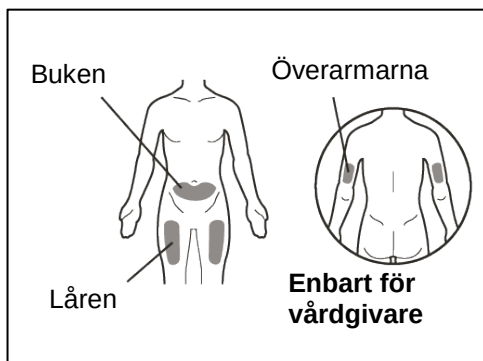


- **Ta bort de större luftbubblorna** genom att försiktigt **knacka** på sprutkolven med fingrarna tills luftbubblorna stiger upp till sprutans övre del. **Tryck långsamt in kolven** så att de stora luftbubblorna trycks ut ur sprutan.
- Om mängden läkemedel i sprutan nu är lika med eller mindre än din förskrivna dos, dra långsamt tillbaka kolven tills du har **mer** än den mängd läkemedel du behöver för din **förskrivna dos**.
- Var försiktig så att du inte drar ut kolven ur sprutan.
- Upprepa stegen ovan tills du har tagit bort de större luftbubblorna.

Notera: Försäkra dig om att du har tillräckligt med läkemedel i sprutan för att ta din dos innan du går vidare till nästa steg.

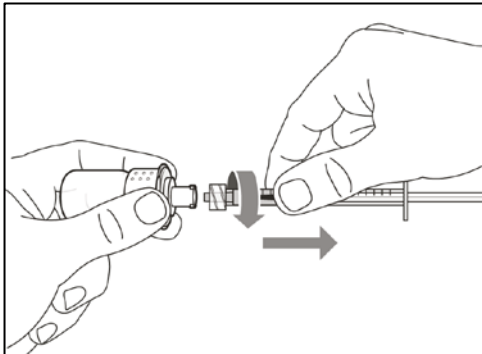
2. INJEKTION

Steg 6. Rengör injektionsstället



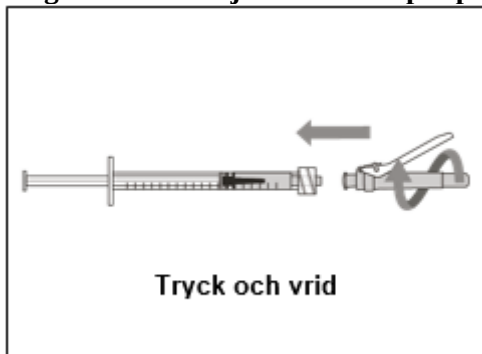
- Välj ut och **rengör** injektionsstället med en alkoholsvabb.

Steg 7. Ta bort sprutan från flaskadaptern



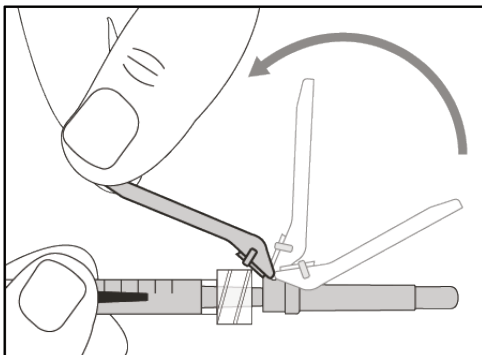
- Ta bort sprutan från flaskadaptern genom att vrida den moturs och försiktigt dra i den.
- Släng den använda injektionsflaskan/flaskadaptern i en kanylbehållare.

Steg 8. Sätt fast injektionsnålen på sprutan



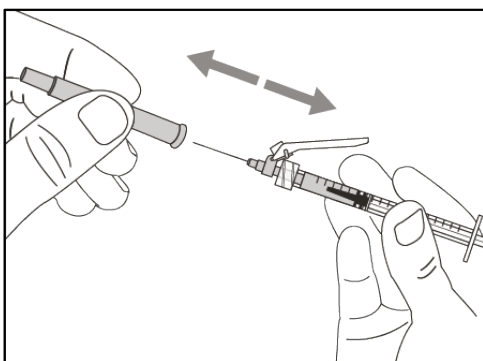
- Tryck och vrid fast injektionsnålen medurs på sprutan tills den är helt fastsatt.
- För **inte** in injektionsnålen i flaskadaptern och använd inte injektionsnålen för att dra upp läkemedel från injektionsflaskan.

Steg 9. Flytta säkerhetsskyddet



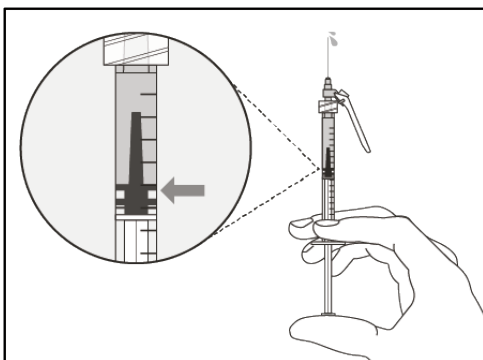
- Flytta säkerhetsskyddet bort från nålen och **mot** sprutcyindern.

Steg 10. Ta bort nålskyddet



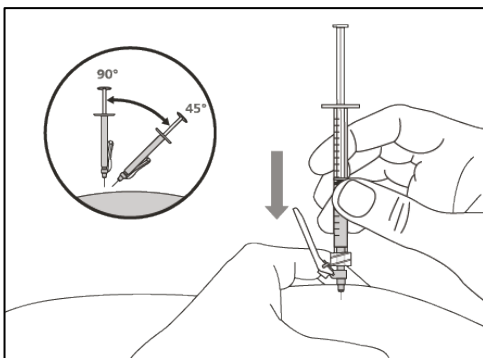
- Dra **försiktigt** bort nålskyddet från injektionsnålen **rakt ut** från sprutan.
- Kasta nålskyddet i kanylbehållaren.
- **Rör inte** vid nålspetsen och låt den inte vidröra någon yta.
- Efter att injektionsnålens nålskydd har tagits bort måste läkemedlet i sprutan injiceras inom 5 minuter.

Steg 11. Justera kolven till förskrivna dos



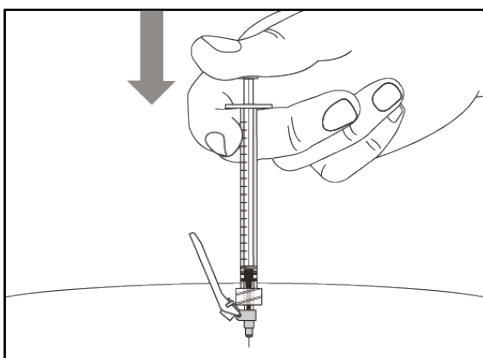
- Håll sprutan med nålen pekandes uppåt och tryck långsamt kolven till din förskrivna dos.
- **Kontrollera din dos**, säkerställ att den översta kanten på kolven är i linje med markeringen på sprutan för din förskrivna dos.

Steg 12. Subkutan injektion (under huden)



- Nyp tag om huden på det utvalda injektionsstället och stick in nålen helt i en vinkel på **45° till 90°** med en snabb och säker rörelse. Håll eller tryck **inte** på kolven när nålen sticks in.
- Håll kvar sprutans läge och släpp taget om hudveckat vid injektionsstället.

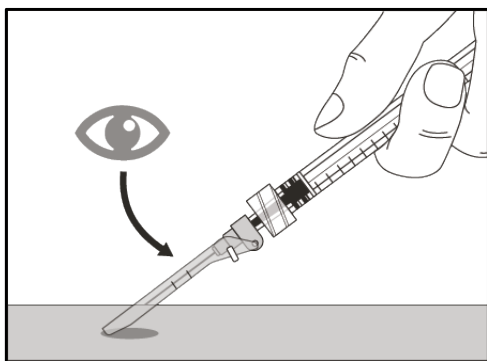
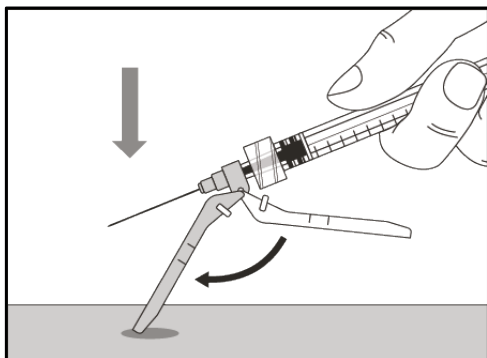
Steg 13. Injicera läkemedlet



- Injicera långsamt allt läkemedel genom att försiktigt trycka in kolven hela vägen.
- Dra ut nålen och sprutan från injektionsstället i samma vinkel som den fördes in.

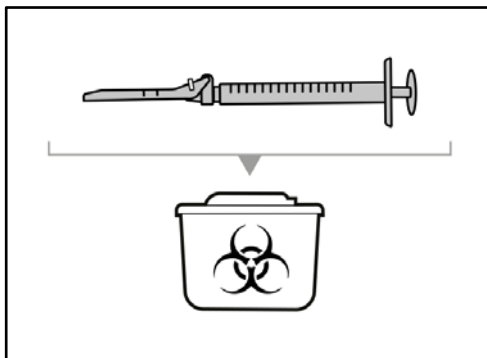
3. KASSERING

Steg 14. Täck nålen med säkerhetsskyddet



- Flytta säkerhetsskyddet framåt 90°, bort från sprutcylindern.
- **Medan du håller sprutan med en hand, tryck ner säkerhetsskyddet** mot en plan yta med en säker och snabb rörelse tills du hör ett "klick".
- Om du inte hör ett klick, kontrollera att nålen är helt täckt av säkerhetsskyddet.
- Håll fingrarna bakom säkerhetsskyddet och borta från nålen hela tiden.
- Ta **inte** bort injektionsnålen.

Steg 15. Kasta nålen och sprutan

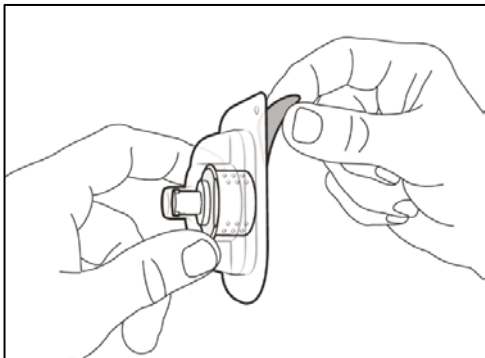


- Lägg använda nålar och sprutor i en kanylbehållare direkt efter användningen. För ytterligare information, se avsnittet "Kassering av läkemedlet och hjälpmedlen".
- Försök **inte** ta bort injektionsnålen från den använda sprutan.
- Sätt **inte** tillbaka nålskyddet på nålen.
- **Viktigt:** Förvara alltid kanylbehållaren utom räckhåll för barn.
- Kasta använda nålskydd, injektionsflaskor, flaskadaptrar, nålar och sprutor i en kanylbehållare eller punktionssäker behållare.

Kombinera injektionsflaskor

Om du behöver använda mer än 1 injektionsflaska för att få din förskrivna dos, följ dessa steg efter att du har dragit upp läkemedlet från den första injektionsflaskan enligt beskrivningen i steg 4. Du måste använda en ny flaskadapter till varje injektionsflaska.

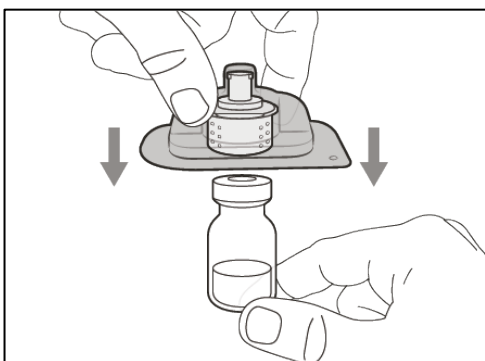
Steg A. Sätt in en ny flaskadapter i den nya injektionsflaskan



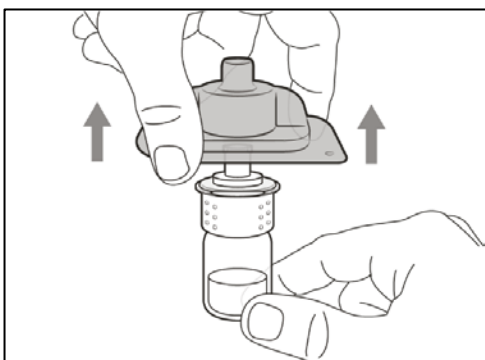
- Öppna blisterförpackningen genom att dra av baksidan.



Ta inte ut flaskadaptern ur den genomskinliga blisterförpackningen av plast.

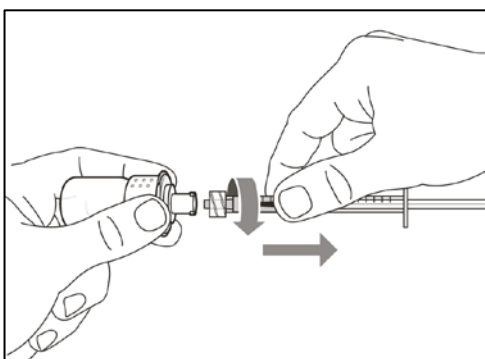


- Tryck bestämt ner blisterförpackningen av plast med flaskadapter på den nya injektionsflaskan tills du hör ett **"klick"**.



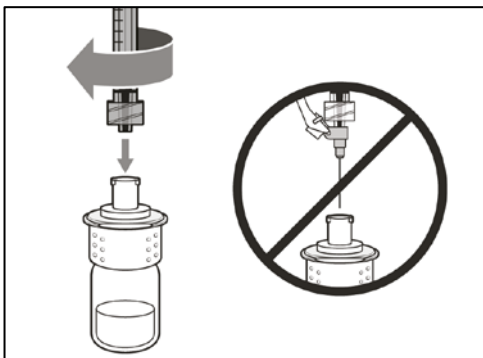
- Ta bort blisterförpackningen av plast och kasta den.
- Rör **inte** vid flaskadapters spets.

Steg B. Ta bort sprutan från den använda flaskadaptern



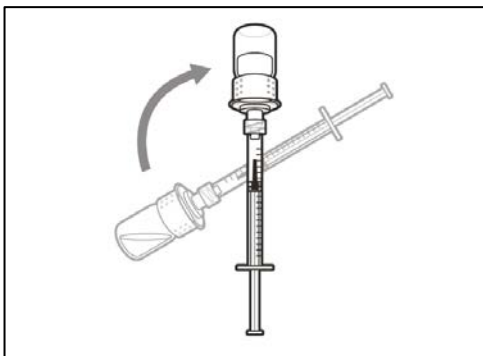
- Ta bort sprutan från den använda flaskadaptern genom att vrida den moturs och försiktigt dra.
- Släng den använda injektionsflaskan/flaskadaptern i en kanylbehållare.

Steg C. Sätt fast sprutan på den nya flaskadaptern

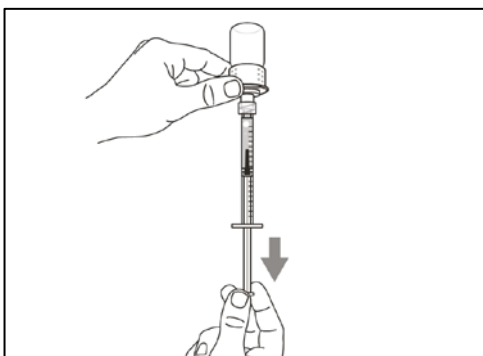


- Tryck och vrid fast **samma** spruta medurs på nästa flaskadapter tills den är helt fastsatt.

Steg D. Överför läkemedlet till sprutan



- Låt flaskadaptern sitta kvar på sprutan och vänd injektionsflaskan upp och ner.



- Håll sprutan pekandes uppåt och dra långsamt ut kolven för att **fylla sprutan** med en **större mängd läkemedel** än vad som behövs för din ordinerade dos.
- **Håll ett stadigt tag i kolven** så att den inte dras tillbaka in igen.
- Var försiktig så att du inte drar ut kolven ur sprutan.

Notera: Försäkra dig om att du har tillräckligt med läkemedel i sprutan för att ta din dos innan du går vidare till nästa steg.

Upprepa steg A till D för varje ytterligare injektionsflaska tills du har **större mängd läkemedel** än vad som behövs för din förskrivna dos. Låt flaskadaptern sitta kvar på injektionsflaskan och återgå till steg 5, "Ta bort luftbubblor". Fortsätt med de återstående stegen.