

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi ml injektionestettä sisältää 30 mg emisitsumabia*

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

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi ml injektionestettä sisältää 150 mg emisitsumabia*

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemlibra on tarkoitettu verenvuotojen tavanomaiseen ennaltaehkäisyyn potilaille, jotka sairastavat

- A-hemofiliaa (synnynnäistä hyytymistekijä VIII:n puutosta), kun potilaalla on vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle
- vaikea-asteista A-hemofiliaa (synnynnäistä hyytymistekijä VIII:n puutosta, FVIII < 1 %), kun potilaalla ei ole vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle.

Hemlibraa voidaan käyttää kaikenikäisille potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

Aloitusannos on sama ylläpitoannoksen annostuksesta riippumatta.

Ylläpitoannoksen annostus pitäisi valita lääkärin ja potilaan tai potilaan huoltajan parhaaksi katsoman annostuksen perusteella, jotta tuetaan hoitoon sitoutumista.

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

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

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

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

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

Esimerkkejä:

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

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

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

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

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

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

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

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

Hoidon kesto

Hemlibra on tarkoitettu pitkäaikaiseen verenvuotoja ennaltaehkäisevään hoitoon.

Annosmuutokset hoidon aikana

Hemlibran annosmuutoksia ei suositella.

Annosten viivästyminen tai ottamatta jääminen

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

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Hoito perioperatiivisessa tilanteessa

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

Jos perioperatiivisena aikana tarvitaan vasta-aineen ohittavia aineita (kuten aPCC ja rFVIIa), katso vasta-aineen ohittavien aineiden annostusohjeet kohdasta 4.4.

Jos perioperatiivisena aikana tarvitaan hyytymistekijää VIII (FVIII), ks. kohta 4.5.

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

Immuunivasteen siedätys (ITI, immune tolerance induction)

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

Antotapa

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

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

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

Injektiokohdan vaihtelevuus saattaa ehkäistä injektiokohdan reaktioita tai vähentää niitä (ks. kohta 4.8). Hemlibraa ei saa antaa ihon alle alueille, joilla iho on punainen, arista tai kovettunut tai joilla on mustelma, eikä alueille, joilla on luomia tai arpia.

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

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteon kaupan nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

Hemlibraan ja aktivoituun protrombiinikompleksikonsentraattiin liittyvä tromboottinen mikroangiopatia

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

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

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

Hemlibraan ja aktivoituun protrombiinikompleksikonsentraattiin liittyvät tromboemboliat

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

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

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

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

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

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

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

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

Emisitsumabin vaikutus hyytymiskokeisiin

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

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

Emisitsumabin aktiivisuus säilyy hyytymistekijä VIII:n vasta-aineista huolimatta, minkä vuoksi hyytymiseen perustuvat, hyytymistekijä VIII:n toiminnan estymistä mittaavat Bethesda-määrittäykset

antavat virheellisen negatiivisen tuloksen. Näiden sijasta voidaan käyttää nautaperäiseen hyytymistekijä VIII:n kromogeeniseen testiin perustuvaa kromogeenista Bethesda-määritystä, joka ei ole herkkä emisitsumabille.

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

Yhteenvetona, sisäiseen hyytymisreittiin perustuvien veren hyytymistä mittaavien laboratorionkokeiden tuloksia ei pidä käyttää Hemlibra-hoitoa saaville potilaille lääkkeen aktiivisuuden seuraamiseen, hyytymistekijän korvaushoidossa tai hyytymisen estämiseen tarvittavan annoksen määrittämiseen eikä hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden titterin mittaamiseen. Sisäiseen hyytymisreittiin perustuvien veren hyytymistä mittaavien laboratorionkokeiden käytössä pitää olla huolellinen, koska jos potilaalla on verenvuotoepisodi, tulosten virhetulkinta voi johtaa potilaan aliohittamiseen ja siten vaikeaa-asteisiin tai hengenvaarallisiin verenvuotoihin.

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

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

Tulokset, joihin emisitsumabi vaikuttaa	Tulokset, joihin emisitsumabi ei vaikuta
<ul style="list-style-type: none">- aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT)- hyytymistekijä VIII:n vasta-ainetitterien Bethesda-määritykset (veren hyytymiseen perustuvat)- yksivaiheiset aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan perustuvat yhden hyytymistekijän määritykset- aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan perustuva aktivoitun proteiini C:n resistenssi (APC-res)- aktivoitu hyytymisaika (ACT)	<ul style="list-style-type: none">- hyytymistekijä VIII:n vasta-aine-titterien Bethesda-määritykset (naudan kromogeeninen)- tromboplastiiniaika (TT)- yksivaiheiset protrombiiniaikaan perustuvat yhden hyytymistekijän määritykset- kromogeeniseen menetelmään perustuvat yhden hyytymistekijän, muun kuin FVIII:n¹, määritykset- Immunoperusteiset määritykset (esim. ELISA, turbidimetriset menetelmät)- hyytymistekijöitä koskevat geenitestit (esim. FV Leiden, protrombiini 20210)

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

Pediatriiset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Emisitsumabilla ei ole tehty riittäviä tai hyvin kontrolloituja yhteisvaikutustutkimuksia.

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy

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

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö emisitsumabi ihmisen rintamaitoon. Emisitsumabin vaikutusta maidon erittymiseen tai emisitsumabin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Hemlibra-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hemlibra-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Kliinisissä Hemlibra-tutkimuksissa raportoituja vakavimpia haittavaikutuksia olivat tromboottinen mikroangiopatia ja tromboottiset tapahtumat, mukaan lukien kavernoottinen sinustromboosi ja pinnallinen laskimotromboosi yhdessä samanaikaisen ihonekroosin kanssa (ks. jäljempänä ja kohta 4.4).

Vähintään yhden Hemlibra-annoksen saaneilla potilailla yleisimmin ($\geq 10\%$) raportoituja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktiot (20%), nivelsärky (15%) ja päänsärky (14%).

Kliinisissä tutkimuksissa Hemlibra-estohoitoa saaneista potilaista yhteensä kolme (0,8%) keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi; näitä haittavaikutuksia olivat tromboottinen mikroangiopatia, ihonekroosi samanaikaisesti pinnallisen tromboflebiitin kanssa sekä päänsärky.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat neljän vaiheen III kliinisen tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin (aikuisia ja nuoria koskevat tutkimukset [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 - HAVEN 3 ja BO39182 - HAVEN 4] sekä pediatria potilaita koskeva tutkimus BH29992 - HAVEN 2). Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 373 A-hemofiliaa sairastavaa miespotilasta, jotka saivat vähintään yhden Hemlibra-annoksen tavanomaisena estohoitona. Potilasta 266 (71%) oli aikuisia, 47 (13%) oli nuoria (≥ 12 - < 18-vuotiaita), 55 (15%) oli lapsia (≥ 2 - < 12-vuotiaita) ja viisi (1%) oli imeväis- ja taaperoikäisiä (1 kuukaudesta < 2-vuotiaisiin). Tutkimuksissa altistuksen kestoajan mediaani oli 33 viikkoa (vaihteluväli: 0,1-94,3 viikkoa).

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

Taulukko 2 Yhteenvedo yhdistetyissä kliinisissä Hemlibra-tutkimuksissa (HAVEN) havaituista haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus (suositeltu termi, MedDRA)	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Tromboottinen mikroangiopatia	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
Verisuonisto	Pinnallinen tromboflebiitti	Melko harvinainen
	*Kavernoottinen sinustromboosi	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihonekroosi	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky	Hyvin yleinen
	Lihassärky	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot	Hyvin yleinen
	Kuume	Yleinen

*Verisuonisto on kavernoottisen sinustromboosin toissijainen elinjärjestelmäluokka.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tromboottinen mikroangiopatia

Tromboottisia mikroangiopatiatapahtumia raportoitiin yhdistetyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %:lla (3/373) potilaista ja 9,7 %:lla (3/31) potilaista, jotka saivat emisitsumabihoidon aikana vähintään yhden aPCC-annoksen. Kaikki 3 tromboottista mikroangiopatiatapahtumaa ilmenivät annettaessa aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia keskimäärin > 100 U/kg/vrk suuruisina kumulatiivisina annoksina vähintään 24 tunnin ajan hoitotapahtuman aikana (ks. kohta 4.4). Potilailla oli trombosytopeniaa, mikroangiopatiasta hemolyyttistä anemiaa ja akuutteja munuaisvaurioita, mutta ei vaikea-asteista ADAMTS13:n aktiivisuuden puutosta. Yksi potilas aloitti Hemlibra-hoidon uudelleen tromboottisen mikroangiopatian häviämisen jälkeen eikä tromboottinen mikroangiopatia uusiutunut.

Tromboottiset tapahtumat

Vakavia tromboottisia tapahtumia raportoitiin yhdistetyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa alle 1 %:lla (2/373) potilaista ja 6,5 %:lla (2/31) potilaista, jotka saivat emisitsumabihoidon aikana vähintään yhden aPCC-annoksen. Molemmat vakavat tromboottiset tapahtumat ilmenivät annettaessa aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia keskimäärin > 100 U/kg/vrk suuruisina kumulatiivisina annoksina vähintään 24 tunnin ajan hoitotapahtuman aikana. Yksi potilas aloitti Hemlibra-hoidon uudelleen tromboottisen tapahtuman häviämisen jälkeen eikä tromboottinen tapahtuma uusiutunut (ks. kohta 4.4).

Emisitsumabin ja aPCC-hoidon väliset yhteisvaikutukset pivotaalitutkimuksissa

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

Taulukko 3 aPCC-hoito* yhdistetyissä vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa

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

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

^a Tromboottinen mikroangiopatia

^b Tromboottinen tapahtuma

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti (20 %). Kaikki Hemlibran kliinisissä tutkimuksissa havaitut injektiokohdan reaktiot raportoitiin ei-vakavina, ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja 95 % hävisi ilman hoitoa. Yleisimmin raportoituja injektiokohdan reaktioita olivat injektiokohdan punoitus (11 %), injektiokohdan kipu (4 %) ja injektiokohdan kutina (3 %).

Pediatriset potilaat

Tutkimukseen osallistui yhteensä 107 pediatria potilasta, joista 5 (5 %) oli imeväisiä ja taaperoita (1 kk – alle 2 vuoden ikäisiä), 55 (51 %) oli lapsia (2 – alle 12 vuoden ikäisiä) ja 47 (44 %) oli nuoria (12 – alle 18 vuoden ikäisiä).

Yleisesti ottaen Hemlibran turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen imeväisillä, lapsilla, nuorilla ja aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hemlibran yliannostuksesta on vähän kokemusta.

Oireet

Tahaton yliannostus saattaa aiheuttaa veren lisääntyntä hyytymistaipumusta.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Farmakodynamiikka

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Hemlibran tehoa tavanomaisena estohoitona A-hemofiliapotilaille, joilla on tai ei ole vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle, tutkittiin neljässä kliinisessä tutkimuksessa (kolmessa aikuisia ja nuoria koskeneessa tutkimuksessa [HAVEN 3, HAVEN 1 ja HAVEN 4] sekä yhdessä pediatria potilaita koskeneessa tutkimuksessa [HAVEN 2]).

Aikuisia ja nuoria koskeneet kliiniset tutkimukset

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

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

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

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

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

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

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

Satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (HAVEN 1) oli mukana 109 A-hemofiliaa sairastavaa nuorta ja aikuista miestä (iältään ≥ 12 -vuotiaita), joilla oli hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja jotka olivat aiemmin saaneet jaksoittaista hoitoa tai estohoitoa vasta-aineen ohittavilla aineilla (aPCC ja rFVIIa). Potilaat saivat tutkimuksessa Hemlibra-estohoitoa viikoittain (hoitohaarat A, C ja D) annoksina 3 mg/kg kerran viikossa neljän viikon ajan, jonka jälkeen 1,5 mg/kg kerran viikossa, tai he eivät saaneet estohoitoa (hoitohaara B). Hoitohaaraan B satunnaistettujen potilaiden oli mahdollista siirtyä Hemlibra-estohoitoon, kun he olivat olleet vähintään 24 viikkoa ilman estohoitoa. Hemlibra-estohoidossa oli sallittua suurentaa annos 3 mg:aan/kg kerran viikossa 24 viikon jälkeen, jos potilaalla oli kaksi tai useampia kriteerit täyttäviä verenvuotoja (eli vakaassa tilassa ilmenneitä spontaaneja ja kliinisesti varmistettuja verenvuotoja). Kahden potilaan ylläpitoannos titrattiin ensisijaisen analyysin ajankohtana annokseen 3 mg/kg kerran viikossa.

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

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

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida viikoittain annetun Hemlibra-estohoidon tehoa verrattuna siihen, ettei estohoitoa annettu (hoitohaara A vs. hoitohaara B), potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet jaksoittaista (tarpeen mukaista) hoitoa vasta-aineen ohittavilla aineilla. Tätä arvioitiin hyytymistekijähoitoa vaativien verenvuotojen lukumäärällä ajan mittaan (vähintään 24 viikkoa tai hoidon keskeyttämispäivänä) (ks. taulukko 6). Tutkimuksen toissijaisia tavoitteita olivat hoitoharojen A ja B satunnaistettu vertailu viikoittain annetun Hemlibra-estohoidon kaikkia verenvuotoja, spontaaneja verenvuotoja, nivelten verenvuotoja ja kohdenivelten verenvuotoja vähentävästä tehosta (ks. taulukko 6) sekä potilaiden terveyteen liittyvän elämänlaadun ja terveydentilan arviointi (ks. taulukot 9 ja 10). Kaikkien tutkimuspotilaiden keskimääräinen altistus aika (+ keskihajonta) oli 21,38 viikkoa (12,01). Keskimääräiset altistusajat (+ keskihajonta) olivat hoitohaarassa A 28,86 viikkoa (8,37), hoitohaarassa B 8,79 viikkoa (3,62), hoitohaarassa C 21,56 viikkoa (11,85) ja hoitohaarassa D 7,08 viikkoa (3,89). Yksi hoitoharan A potilaista lopetti tutkimuksen ennen Hemlibra-hoidon aloitusta.

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

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

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

Tehoa koskevat tulokset aikuisilla ja nuorilla

HAVEN 3

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

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

Päätetapahtuma	Hoitoaara C: ei estohoitoa (N = 18)	Hoitoaara A: Hemlibra 1,5 mg/kg viikoittain (N = 36)	Hoitoaara B: Hemlibra 3 mg/kg kerran 2 viikossa (N = 35)
Hoidetut verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
Vähennemä (% , suhteellinen vähennemä), p-arvo	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Kaikki verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
Vähennemä (% , suhteellinen	NA	95 % (0,05),	94 % (0,06),

Päätetapahtuma	Hoitoaara C: ei estohoitoa (N = 18)	Hoitoaara A: Hemlibra 1,5 mg/kg viikoittain (N = 36)	Hoitoaara B: Hemlibra 3 mg/kg kerran 2 viikossa (N = 35)
vähennemä), p-arvo		< 0,0001	< 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Hoidetut spontaanit verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
Vähennemä (%), suhteellinen vähennemä), p-arvo	NA	94 % (0,06), < 0,0001	98 % (0,02), < 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Hoidetut nivelten verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
Vähennemä (%), suhteellinen vähennemä), p-arvo	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Hoidetut kohdenivelten verenvuodot			
Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
Vähennemä (%), suhteellinen vähennemä), p-arvo	NA	95 % (0,05), < 0,0001	95 % (0,05), < 0,0001
Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Lukujen suhde ja luottamusväli on saatu negatiivisesta binomiregressiomallista (NBR) ja p-arvo ositetulla Waldin testillä vertaamalla verenvuotojen lukumäärää mainituissa hoitoaaroissa. Hoitoaara C: mukana vain hoitajakso ilman estohoitoa. Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä. Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin hyytymistekijä VIII:lla. Kaikki verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin tai joita ei hoidettu hyytymistekijä VIII:lla. Sisältää vain tiedot ennen annoksen titraamista suuremmaksi niillä potilailla, joiden annos titrattiin suuremmaksi. Emisitsumabille altistuneiden potilaiden hoito aloitettiin aloitusannoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Kvartiiliväli: 25. persentiilistä 75. persentiiliin. NA = ei oleellinen (not applicable)			

HAVEN 3 -tutkimuksen potilaskohtaisessa analyysissä Hemlibra-estohoito vähensi (68 %) verenvuotoihin hoitoa saaneiden potilaiden verenvuotojen lukumäärää tilastollisesti merkitsevästi

($p < 0,0001$) verrattuna aiempaan estohoitoon hyytymistekijä VIII:lla, mikä perustui ennen tutkimukseen mukaan tuloa tehdystä ei-interventiotutkimuksesta kerättyihin tietoihin (ks. taulukko 5).

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

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

HAVEN 1

Hemlibra-estohoidon tehoa koskevia tuloksia verrattiin siihen, ettei estohoitoa käytetty. Vertailu tehtiin hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen, hoidettujen spontaanien verenvuotojen,

hoidettujen nivelten verenvuotojen ja hoidettujen kohdenivelten verenvuotojen määrän suhteen. Vertailu esitetään taulukossa 6.

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

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

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

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

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

HAVEN 4

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

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

	Hemlibra 6 mg/kg kerran neljässä viikossa		
Päätetapahtumat	^a Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli)	^b Verenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli)	% potilaista, joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli)
N	41	41	41
Hoidetut verenvuodot	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Kaikki verenvuodot	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Hoidetut spontaanit verenvuodot	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Hoidetut nivelten verenvuodot	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Hoidetut kohdenivelten verenvuodot	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

^a Laskettu negatiivisella binomiregressiomallilla
^b Laskettu verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä
Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä
Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin hyytymistekijä VIII:lla tai rekombinantilla hyytymistekijä VIIa:lla
Kaikki verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin tai joita ei hoidettu hyytymistekijä VIII:lla tai rekombinantilla hyytymistekijä VIIa:lla
Emisitsumabia saaneiden potilaiden hoito aloitettiin annoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan.
Kvartiiliväli: 25. persenttiilistä 75. persenttiin

Aikuisten ja nuorten terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset

Hemofiliaan liittyvää elämänlaatua koskevia potilaiden raportoimia hoitotuloksia arvioitiin aikuisilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä HAVEN-tutkimuksissa hemofiliaspesifisen elämänlaatukselyn aikuisille (≥ 18 -vuotiaille) (Haem-A-QoL) ja nuorille (Haemo-QoL-SF, 8 – < 18-vuotiaat) tarkoitetuilla versioilla. Tutkimussuunnitelmassa määriteltiin kiinnostaviksi osioiksi fyysistä terveyttä kuvaava pisteytys (eli kivulias turvotus, nivelkipu, kipu liikuttaessa, kävelyvaikeudet pitkällä kävelymatkoilla ja pidemmän valmistautumisajan tarve) ja kokonaispisteytys (kaikkien osa-alueiden yhteispisteet). Terveyteen liittyvän elämänlaadun muutosta mitattiin EQ-5D-5L-mittarin (EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire) IUS-asteikon (Index Utility Score) ja VAS-asteikon (Visual Analog Scale) perusteella.

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

Tämän tutkimuksen lähtötilanteen kokonaispisteet (keskiarvo = 41,14 Hemlibra-estohoittoa saaneilla ja 44,58 potilailla, jotka eivät saaneet estohoittoa) ja fyysistä terveyttä kuvaavan asteikon pisteet (keskiarvo = 52,41 Hemlibra-estohoittoa saaneilla ja 57,19 potilailla, jotka eivät saaneet estohoittoa) olivat samankaltaiset Hemlibra-estohoittoa saaneilla ja potilailla, jotka eivät saaneet estohoittoa. Taulukossa 9 esitetään yhteenveto Hemlibra-estohoittoa saaneen hoitohaaran (hoitohaara A) ja hoitohaaran, jonka potilaat eivät saaneet estohoittoa (hoitohaara B), Haem-A-QoL-kokonaispisteiden vertailusta ja fyysistä terveyttä kuvaavan asteikon lähtötilanteen mukaan korjatuista pisteistä 24 viikon jälkeen. Viikoittaisessa Hemlibra-estohoidossa osoitettiin ennalta määritettyjen Haem-A-QoL:n päätetapahtumien (fyysistä terveyttä kuvaavan asteikon pisteet) parantuneen viikolla 25 tehdyssä arviossa tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi.

Taulukko 9. HAVEN 1: Fyysistä terveydentilaa koskevien Haem-A-QoL-pisteiden ja kokonaispisteiden muutos ≥ 18 -vuotiailla potilailla, joilla oli hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, vertailtaessa Hemlibra-estohoittoa siihen, ettei estohoittoa käytetty

Haem-A-QoL viikolla 24	Hoitohaara B: ei estohoittoa (N = 14)	Hoitohaara A: 1,5 mg/kg Hemlibraa viikoittain (N = 25)
Fyysisen terveydentilan pisteet (vaihteluväli 0–100)		
Korjattu keskiarvo	54,17	32,61
Ero korjattuina keskiarvoina (95 %:n luottamusväli)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-arvo	0,0029	
Kokonaispisteet (vaihteluväli 0–100)		
Korjattu keskiarvo	43,21	29,2
Ero korjattuina keskiarvoina (95 %:n luottamusväli)	14,01 (5,56; 22,45)	
Hoitohaara B: mukana vain hoitojakso ilman estohoittoa. Sisältää vain tiedot ennen annoksen titraamista suuremmaksi niillä potilailla, joiden annos titrattiin suuremmaksi. Emisitsumabille altistuneiden potilaiden hoito aloitettiin aloitusannoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan. Haem-A_QoL pisteet 0–100; pienemmät pisteet kuvastavat parempaa terveyteen liittyvää elämänlaatua. Kliinisesti merkittävä ero: kokonaispisteet 7 pistettä; fyysinen terveys 10 pistettä. Analyysit perustuvat niiden henkilöiden tietoihin, joilta saatiin vastaukset sekä lähtötilanteen että viikon 25 arviointeihin.		

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

Taulukossa 10 esitetään yhteenveto Hemlibra-estohoittoa saaneen hoitohaaran (hoitohaara A) ja hoitohaaran, jonka potilaat eivät saaneet estohoittoa (hoitohaara B), lähtötilanteen mukaan korjatun EQ-5D-5L-utiliteetti-indeksiluvun ja VAS-asteikon (Visual Analogue Scale) pistemäärän välisestä vertailusta 24 viikon hoidon jälkeen.

Taulukko 10. HAVEN 1: ≥ 12 -vuotiaiden potilaiden EQ-5D-5L-indeksiluku viikolla 25

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

Pediatriisilla potilailla tehdyt kliiniset tutkimukset

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

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

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

HAVEN 2: Pediatriisilla potilailla todettua tehoa koskevat tulokset (välianalyysi)

Tehoa arvioitiin välianalyysin ajankohtana 59 potilaalla, jotka olivat iältään < 12-vuotiaita ja jotka olivat saaneet Hemlibra-estohoitoa viikoittain vähintään 12 viikon ajan. Potilasjoukossa oli mukana neljä iältään < 2-vuotiasta potilasta, 17 iältään 2 – < 6-vuotiasta potilasta ja 38 iältään 6 – < 12-vuotiasta potilasta. Verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä ja niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei ollut verenvuotoja, laskettiin (ks. taulukko 11). Näiden potilaiden havainnointiajan mediaani oli 29,6 viikkoa (vaihteluväli: 18,4–63,0 viikkoa).

Taulukko 11. HAVEN 2: Tehoa koskevat tiedot (välianalyysi)

Päätetapahtuma	^aVerenvuotojen vuotuistettu lukumäärä (95 %:n luottamusväli) ^bN = 59	^cVerenvuotojen vuotuistetun lukumäärän mediaani (kvartiiliväli) ^bN = 59	Potilaita (%), joilla ei verenvuotoja (95 %:n luottamusväli) ^bN = 59
Hoidetut verenvuodot	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Kaikki verenvuodot	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Hoidetut spontaanit verenvuodot	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Hoidetut nivelten verenvuodot	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Hoidetut kohdenivelten verenvuodot	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

Kvartiiliväli: 25. persentiilistä 75. persentiiliin
^a Laskettu negatiivisella binomiregressiomallilla
^b Tehoa koskevat tiedot perustuvat < 12-vuotiaisiin potilaisiin, jotka olivat HAVEN 2 -tutkimuksessa mukana vähintään 12 viikkoa (N = 59), sillä tutkimuksen pääasiallisena tavoitteena oli tutkia hoidon tehoa iän perusteella.
^c Laskettu verenvuotojen vuotuistettu lukumäärä
Verenvuotojen määritelmät on muokattu ISTH-kriteereistä
Hoidetut verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin vasta-aineen ohittavilla aineilla.
Kaikki verenvuodot = verenvuodot, jotka hoidettiin tai joita ei hoidettu vasta-aineen ohittavilla aineilla.
Emisitsumabia saaneiden potilaiden hoito aloitettiin annoksella 3 mg/kg/viikko 4 viikon ajan.

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

Taulukko 12. HAVEN 2: Potilaskohtainen vertailu verenvuotojen vuotuistetusta lukumäärästä (hoidettuja verenvuotoja) Hemlibra-estohoidossa verrattuna aiempaan estohoitoon vasta-aineen ohittavalla aineella

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

Pediatristen potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset

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

HAVEN 2 -tutkimuksen viikolla 25 arvioitiin iältään $\geq 8 - < 12$ -vuotiaiden potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua lapsille tarkoitettulla Haemo-QoL-SF-kyselyllä (ks. taulukko 13). Haemo-QoL-SF on validi ja luotettava terveyteen liittyvän elämänlaadun mittari.

Iältään < 12 -vuotiaiden potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin viikolla 25 myös huoltajan täyttämällä kyselyllä Adapted InhibQoL, jossa selvitettiin huoltajan kuormitusta (Aspects of Caregiver Burden) (ks. taulukko 13). Adapted InhibQoL on validi ja luotettava terveyteen liittyvän elämänlaadun mittari.

Taulukko 13. HAVEN 2: Potilaiden ja huoltajien raportoima potilaan (< 12-vuotiaiden) fyysistä terveydentilaa kuvaavan pisteytyksen muutos lähtötilanteesta viikkoon 25 potilaiden Hemlibra-estohoidon jälkeen

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

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

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

Immunogeenisuus

Kaikkien hoitoon käytettävien proteiinien tavoin emisisumabihoitoa saaville potilaille voi kehittyä immuunivaste. Kliinisissä HAVEN 1–4 -tutkimuksissa yhteensä 398 potilaalta tutkittiin vasta-aineet emisisumabille. Alle 5 %:lla potilaista todettiin vasta-aineita emisisumabille, ja < 1 %:lla potilaista oli mahdollisesti neutraloivia vasta-aineita emisisumabille (farmakokineettisten arvojen pienenemisen perusteella). Hoidon tehon menetys raportoitiin yhdellä potilaalla 398:sta.

Jos ilmenee kliinisiä merkkejä tehon heikkenemisestä, on harkittava hoidon vaihtamista toiseen.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Hemlibra-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriisen potilasryhmän perinnöllisen hyytymistekijä VIII:n puutoksen hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

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

Vakaan tilan C_{trough} - ja C_{max} -arvojen ennakoitu keskiarvo (\pm keskihajonta) sekä C_{max} - ja C_{trough} -arvojen suhteen keskiarvo (\pm keskihajonta) suositeltujen ylläpitoannosten ollessa 1,5 mg/kg kerran viikossa, 3 mg/kg kerran kahdessa viikossa tai 6 mg/kg kerran neljässä viikossa esitetään taulukossa 14 .

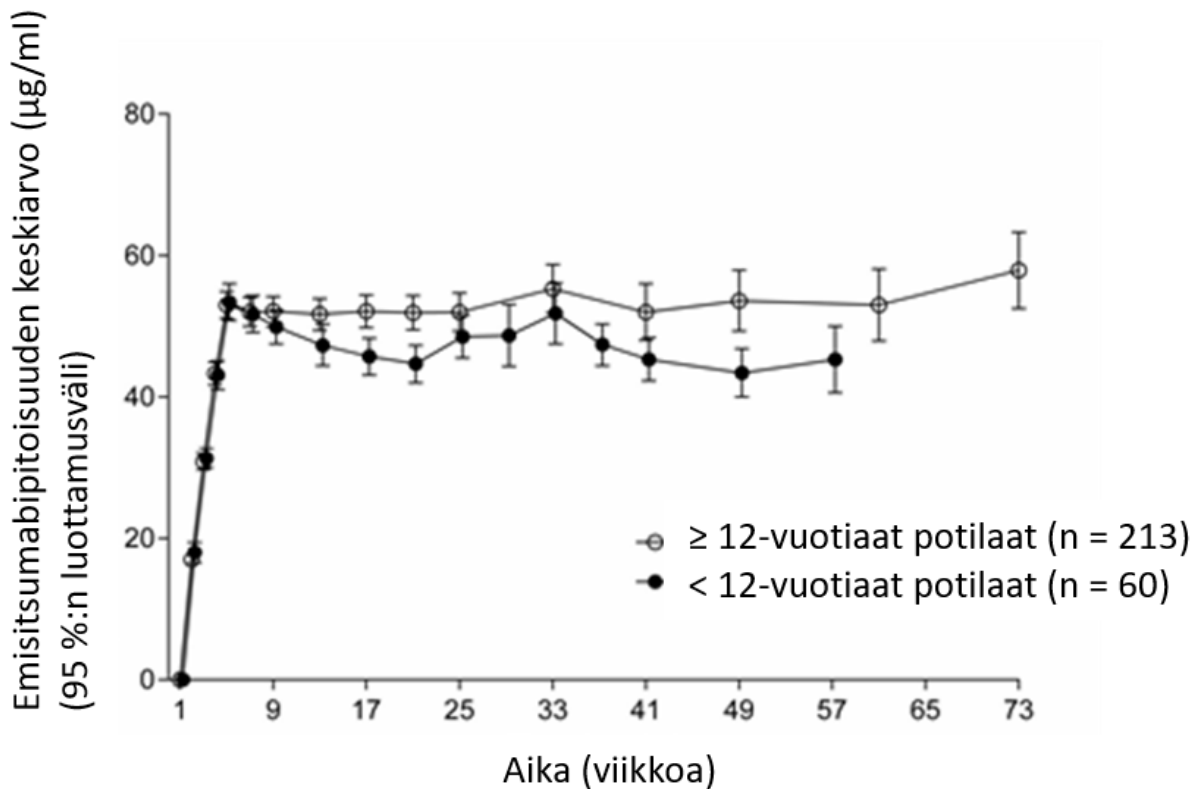
Taulukko 14. Emisitsumabipitoisuuksien keskiarvo (\pm keskihajonta) vakaassa tilassa

Parametrit	Ylläpitoannos		
	1,5 mg/kg kerran viikossa	3 mg/kg kerran kahdessa viikossa	6 mg/kg kerran neljässä viikossa
$C_{\text{max, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ ratio	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$

$C_{\text{avg, ss}}$ = keskimääräinen pitoisuus vakaassa tilassa; $C_{\text{max, ss}}$ = suurin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa; $C_{\text{trough, ss}}$ = pienin pitoisuus vakaassa tilassa. Farmakokineettiset parametrit saatu populaatiofarmakokineettisestä mallista.

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

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



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

Jakautuminen

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

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

Metabolia

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

Eliminaatio

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

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

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

Annoslineaarisuus

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

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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

Etninen ryhmä

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta emisitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa.

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

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta emisitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa. Valtaosalla populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla A-hemofiliapotilailla oli normaali maksan toiminta (bilirubiini ja ASAT \leq ULN, $N = 300$) tai lievää maksan vajaatoimintaa (bilirubiini \leq ULN ja ASAT $>$ ULN tai bilirubiini $1,0$ – $1,5 \times$ ULN ja ASAT mikä tahansa, $N = 51$). Vain kuudella potilaalla oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ($1,5 \times$ ULN,

bilirubiini $\leq 3 \times \text{ULN}$ ja ASAT mikä tahansa). Lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut emisitsumabin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2). Emisitsumabin turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityisesti tutkittu. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Tietoja Hemlibran käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla.

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

Muut erityiset potilasryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Hedelmällisyys

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

Teratogeenisuus

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

Pistoskohdan reaktiot

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

30 kuukautta.

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

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

Injektiopullot, joita on säilytetty huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta tai altistettu yli 30 °C:n lämpötilalle, on hävitettävä.

Neulalla puhkaistu injektiopullo ja täytetty ruisku

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Hemlibra 30 mg/ml injektioneste, liuos

Kirkkaasta tyyppin I lasista valmistettu 3 ml:n injektiopullo, jossa fluorihartsikalvolla laminoitu butyylikumitulppa ja alumiinisella puristekorkilla sinetöity muovinen irti napsautettava levy. Yksi injektiopullo sisältää 30 mg emisitsumabia 1 ml:ssa injektionestettä. Yksi kartonkikotelo sisältää yhden injektiopullon.

Hemlibra 150 mg/ml injektioneste, liuos

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

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

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

yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Ei saa ravistaa.

Hemlibra-liuoksen sisältävät injektiopullot ovat yhtä käyttökertaa varten.

Hemlibra-liuoksen vetämiseen injektiopullosta ja injisointiin ihon alle tarvitaan ruisku, siirtoneula (tai injektiopullon välikappale) ja injektioneula.

Ks. käyttöön liittyvät suositukset jäljempänä:

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

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

1 ml:n ruisku

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

Injektiopullon välikappaleen kanssa on käytettävä 1 ml:n ruiskua (läpinäkyvää polypropeeni- tai polykarbonaattiruiskua, jossa Luer-lock-kärki ja mitta-asteikko 0,01 ml:n välein), jonka mäntä pienentää kuollutta tilaa.

2–3 ml:n ruisku

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

Injektiopullon välikappaleen kanssa on käytettävä 3 ml:n ruiskua (läpinäkyvää polypropeeni- tai polykarbonaattiruiskua, jossa Luer-lock-kärki ja mitta-asteikko 0,1 ml:n välein), jonka mäntä pienentää kuollutta tilaa.

Siirtoneula tai injektiopullon välikappale

Siirtoneulan valintaperusteet: Ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa Luer-lock-liitin, paksuus 18 G, pituus 35 mm (1½”), mieluiten puolilylppä kärki.

Injektiopullon välikappaleen valintaperusteet: polykarbonaatista valmistettu steriili välikappale, jossa Luer-lock-liitin, joka sopii injektiopullon kaulaan, jonka ulkoläpimitta on 15 mm, kertakäyttöinen, lateksiton ja pyrogeeniton.

Injektioneula

Valintaperusteet: Ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jossa Luer-lock-liitin, paksuus 26 G (hyväksyttävät paksuudet: 25–27 G), pituus mieluiten 9 mm (3/8") tai enintään 13 mm (1/2"), mieluiten varustettu turvamekanismilla.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11. maaliskuuta 2019

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