

Alhemo® concizumabe

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alhemo®
concizumabe

APRESENTAÇÕES

Alhemo® está disponível nas seguintes apresentações:

Alhemo® 15 mg/1,5 mL (10 mg/mL): Solução injetável de concizumabe 15 mg/1,5 mL (10 mg/mL) em 1 sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável). O rótulo e o botão de aplicação são de cor azul.

Alhemo® 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL): Solução injetável de concizumabe 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) em 1 sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável). O rótulo e o botão de aplicação são de cor marrom.

Alhemo® 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL): Solução injetável de concizumabe 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL) em 1 sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável). O rótulo e o botão de aplicação são de cor dourada.

Alhemo® 300 mg/3 mL (100 mg/mL): Solução injetável de concizumabe 300 mg/3 mL (100 mg/mL) em 1 sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável). O rótulo e o botão de aplicação são de cor dourada.

As agulhas para injeção não estão incluídas.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável de Alhemo® 15 mg/1,5 mL contém:

concizumabe.....10 mg

Cada sistema de aplicação preenchido contém 15 mg de concizumabe em 1,5 mL de solução injetável.

Cada mL de solução injetável Alhemo® 60 mg/1,5 mL contém:

concizumabe.....40 mg

Cada sistema de aplicação preenchido contém 60 mg de concizumabe em 1,5 mL de solução injetável.

Cada mL de solução injetável Alhemo® 150 mg/1,5 mL contém:

concizumabe.....100 mg

Cada sistema de aplicação preenchido contém 150 mg de concizumabe em 1,5 mL de solução injetável.

Cada mL de solução injetável Alhemo® 300 mg/3 mL contém:

concizumabe.....100 mg

Cada sistema de aplicação preenchido contém 300 mg de concizumabe em 3,0 mL de solução injetável.

Excipientes: cloridrato de arginina, histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sódio (para ajuste de pH), água para injetáveis.

Concizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alhemo® é indicado para profilaxia de rotina de sangramentos em pacientes com:

- hemofilia A (deficiência do fator VIII congênita) com inibidores do FVIII ≥ 12 anos de idade.
- hemofilia B (deficiência do fator IX congênita) com inibidores do FIX ≥ 12 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hemofilia A e B com inibidores (HAwI e HBwI) em pacientes com 12 anos de idade ou mais (NN7415-4311)¹

O estudo NN7415-4311 foi um estudo clínico de fase 3 multinacional, multicêntrico, aberto, para investigar a eficácia e a segurança de Alhemo® para a profilaxia de episódios de sangramento em 91 participantes adultos (58 HAwI e 33 HBwI) e 42 participantes adolescentes (22 HAwI e 20 HBwI) do sexo masculino com hemofilia A ou B com inibidores.

O estudo foi composto por quatro grupos, incluindo dois grupos não randomizados:

- Grupos 1 e 2: 52 participantes, previamente tratados sob demanda, foram randomizados para nenhuma profilaxia (grupo 1: tratamento sob demanda com agentes de *bypass*) ou profilaxia com Alhemo® (grupo 2), com ≥ 6 sangramentos tratados nas últimas 24 semanas ou ≥ 12 sangramentos tratados nas últimas 52 semanas antes da triagem, ou aqueles transferidos do NN7415-4322.
- Grupos 3 e 4: 81 participantes adicionais (53 HAwI e 28 HBwI) tratados com Alhemo® para profilaxia.

Os participantes tinham idade ≥ 12 anos e peso corporal > 25 kg, com hemofilia congênita A ou B de qualquer gravidade, com histórico documentado de inibidor (≥ 0,6 BU), que receberam prescrição ou necessitavam de tratamento com agentes de *bypass* nas últimas 24 semanas antes da triagem. Os pacientes receberam um regime posológico de acordo com as recomendações da bula.

O objetivo principal do estudo foi comparar o efeito da profilaxia com concizumabe com a ausência de profilaxia (tratamento sob demanda com agentes de *bypass*) na redução do número de episódios hemorrágicos em pacientes adultos e adolescentes com hemofilia A ou B com inibidores (ver tabela 1). Usando um modelo binomial negativo, a proporção das taxas de sangramento anualizadas (ABR, do inglês *annualised bleeding rates*) foi estimada em 0,14 ($p < 0,001$), correspondendo a uma redução na ABR de 86% para participantes em profilaxia com Alhemo® em comparação com nenhuma profilaxia. Uma análise adicional incluindo todas as informações disponíveis seguindo o princípio ITT (do inglês “*Intention-to-treat*”) mostra uma relação ABR estimada de 0,20 (IC 95% [0,09;0,45], $p < 0,001$).

Adicionalmente, foi calculado o número de pacientes com zero sangramento.

As ABRs medianas e o número de participantes com zero sangramento são mostrados na Tabela 1.

A eficácia também foi avaliada quando todos os participantes dos grupos 2, 3 e 4 concluíram pelo menos 56 semanas de tratamento, e os resultados foram consistentes com o apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Taxa de sangramento anualizada com a profilaxia com Alhemo® versus nenhuma profilaxia em participantes com hemofilia A com inibidores e hemofilia B com inibidores ≥ 12 anos de idade (NN7415-4311, grupos 1 e 2)

	HAwI e HBwI profilaxia com concizumabe N=33	HAwI e HBwI sem profilaxia N=19	Proporção taxas ABR [95% IC]
Sangramentos espontâneos e traumáticos tratados			
Média estimada ABR [95% IC]	2,1	14,8	0,14

	HAwI e HBwI profilaxia com concizumabe N=33	HAwI e HBwI sem profilaxia N=19	Proporção taxas ABR [95% IC]
	[1,32; 3,46]	[8,96; 24,35]	[0,07; 0,29] p < 0,001
Mediana (Min; Máx) ABR	0,00 (0,0; 66,4)	9,76 (0,0; 94,7)	
# pacientes com 0 sangramentos que completaram 24 semanas de tratamento (%)	17 (51,5%)	1 (5,3%)	
# pacientes com 0 sangramentos que não completaram 24 semanas de tratamento (%)	4 (12,1%)	1 (5,3%)	
Sangramentos articulares tratados			
Média estimada ABR [95% IC]	1,7 [1,00; 2,97]	11,4 [6,60; 19,68]	0,15 [0,07; 0,32]
Sangramentos articulares alvo tratados			
Média estimada ABR [95% IC]	1,4 [0,40; 4,80]	6,8 [2,00; 22,87]	0,21 [0,04; 1,17]
Sangramentos tratados e não tratados			
Média estimada ABR [95% IC]	5,2 [3,43; 8,02]	15,8 [9,59; 26,10]	0,33 [0,17; 0,64]

- Número de: HAwI – Hemofilia A com inibidores; HBwI – Hemofilia B com inibidores; ABR – Taxa de sangramento anualizada; As definições de sangramento estavam de acordo com os critérios da Federação Mundial de Hemofilia (World Federation of Haemophilia).

A eficácia foi avaliada em participantes com hemofilia A e B com inibidores quando todos os participantes nos braços 1 e 2 tinham completado a parte principal do estudo (pelo menos 24 ou pelo menos 32 semanas, respetivamente), comparando o número de episódios hemorrágicos tratados entre profilaxia com concizumabe (grupo 2) e nenhuma profilaxia (grupo 1).

As médias estimadas de ABR e as proporções de ABR associadas são baseadas em uma regressão binomial negativa com o número de sangramentos do paciente analisado em função do regime de tratamento randomizado, tipo de hemofilia (HAwI ou HBwI) e frequência de sangramento (< 9 ou ≥ 9 episódios de sangramento durante últimas 24 semanas antes da triagem) e o logaritmo da duração do período de observação incluído como compensação no modelo. Os ABRs médios estimados são estimativas marginais baseadas na distribuição de covariáveis presentes na população do estudo. O modelo é baseado em todos os participantes randomizados e leva em conta o uso de terapia auxiliar. O modelo estatístico para os sangramentos nas articulações alvo tratadas é ajustado apenas para os participantes que apresentam articulações alvo no início do estudo.

Valores laboratoriais aumentados de dímero D de fibrina e fragmento de protrombina 1.2

Níveis aumentados de dímero D de fibrina e fragmento 1.2 foram relatados nos estudos de doses múltiplas. A concentração plasmática de concizumabe está positivamente correlacionada com o dímero D de fibrina e fragmentos de protrombina 1.2, indicando efeito hemostático de concizumabe.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas no fibrinogênio, antitrombina e plaquetas.

Tratamento de novos episódios de sangramento em estudos clínicos

Ao usar o regime de dosagem de Alhemo® e a orientação para novos episódios de sangramento, conforme descrito no item “8. Posologia e Modo de Usar”, os sangramentos foram tratados com eficácia e segurança sem que fossem observados eventos tromboembólicos. A segurança e eficácia do uso concomitante do regime de dosagem profilática de concizumabe e tratamento de sangramento de escape foram confirmadas no estudo NN7415-4311. Um total de 408 episódios hemorrágicos foram tratados com rFVIIa (maioria) e CCPa (≥ 56 semanas para grupos de tratamento com concizumabe).

Imunogenicidade

Durante os períodos de tratamento nos estudos NN7415-4159 (11 semanas), NN7415-4310 e NN7415-4255 (≥ 76 semanas), NN7415-4311 (≥ 56 semanas para grupos de tratamento com concizumabe) e NN7415-4307 (≥ 32 semanas para os grupos de tratamento com concizumabe), 68 dos 320 participantes tratados com concizumabe (21,3%) tiveram resultados positivos para anticorpos anti-concizumabe, dos quais 17 participantes (5,3%) tiveram resultados positivos para anticorpos neutralizantes in vitro. Em 1 (1,5%) dos 68 participantes com resultados positivos para anticorpos anti-concizumabe, os anticorpos neutralizantes in vitro ocorreram concomitantemente com o restabelecimento dos níveis de TFPI livre. Nos 67 participantes restantes (98,5%), não foi identificado nenhum efeito clinicamente significativo dos anticorpos na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia do concizumabe.

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)

Os estudos clínicos não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se o perfil geral de risco-benefício de Alhemo® é favorável nesses pacientes.

Referências bibliográficas:

1. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors (explorer7).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Concizumabe é um anticorpo inibidor da via do fator anti-tecido (anti-TFPI). O TFPI (do inglês, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) é um inibidor do fator Xa (FXa). A ligação do concizumabe ao TFPI impede a inibição do FXa pelo TFPI. O aumento da atividade do FXa prolonga a fase de iniciação da coagulação e permite a geração de trombina suficiente para uma hemostasia eficaz. O concizumabe age independentemente do FVIII e FIX.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo NN7415-4311, a média do TFPI livre (TFPI plasmático não ligado ao concizumabe) para participantes em profilaxia com concizumabe diminuiu 87% em 24 horas após a administração de uma dose de ataque de concizumabe e se manteve estável ao longo do tempo. O concizumabe restabeleceu a capacidade de geração de trombina refletida como pico médio de trombina dentro da faixa de plasma normal, e 94% dos participantes apresentaram picos de trombina dentro da faixa de plasma normal (26 – 147 nM) na semana 56. Transitariamente, foram relatados níveis de pico de trombina moderadamente elevados em 37,6% dos participantes, sem preocupações de segurança associadas.

Propriedades farmacocinéticas

Estudos farmacocinéticos demonstraram que a exposição sistêmica ao concizumabe, conforme medida pela AUC e $C_{\text{máx}}$, aumentou com o aumento da dose de maneira superior a proporcional à dose. Esse comportamento farmacocinético não linear é causado pela distribuição do fármaco mediada pelo alvo (TMDD, do inglês *Target-Mediated Drug Disposition*) que ocorre quando o concizumabe se liga ao TFPI ancorado em células endoteliais, com a subsequente eliminação do complexo fármaco-alvo. Esse processo é saturável, e a extensão da eliminação do concizumabe por TMDD é determinada pela quantidade de TFPI ancorado em células endoteliais. Isso resulta em uma eliminação rápida/depuração alta em concentrações baixas de concizumabe (nas quais a via não linear é dominante) e em uma eliminação mais lenta/depuração mais baixa em concentrações mais elevadas de concizumabe (nas quais a via linear é dominante).

A exposição ao concizumabe foi semelhante entre participantes com hemofilia A e B com inibidores.

A média geométrica das concentrações de concizumabe em estado de equilíbrio na semana 24 é mostrada na Tabela 2. As concentrações plasmáticas pré-dose (mínimas) permaneceram estáveis ao longo de 56 semanas de tratamento.

Tabela 2. Concentrações de concizumabe em estado de equilíbrio durante o intervalo de administração de 24 horas na semana 24 (NN7415-4311)

Parâmetros	Todas as doses de manutenção N = 99*
C _{máx,ss} (ng/mL), média geométrica (CV)	1.167,1 (1,3)
C _{mín,ss} (ng/mL), média geométrica (CV)	665,4 (2,2)
Razão C _{máx} / C _{mín} , média (DP)	2,2 (5,2)

C_{máx,ss} = concentração plasmática máxima em estado de equilíbrio.

C_{mín,ss} = concentração plasmática pré-dose (mínima) em estado de equilíbrio.

*em regime de dosagem de concizumabe.

Absorção

Após a administração de uma dose única subcutânea de 0,05 a 3 mg/kg de concizumabe em participantes saudáveis e com hemofilia, o tempo até a concentração plasmática máxima (t_{máx}) de concizumabe ficou na faixa de 8 horas a 99 horas (4,1 dias).

Biotransformação

O concizumabe é um anticorpo e, como outras proteínas grandes, ele é catabolizado principalmente pela proteólise lisossômica em aminoácidos, que são subsequentemente excretados ou reutilizados pelo corpo. Espera-se que o concizumabe siga essa via catabólica tanto para a via de eliminação não linear por meio do TMDD, quanto para a via de eliminação linear por meio da ligação ao receptor Fc, que é comum para anticorpos.

Eliminação

As vias linear e não linear contribuem para a eliminação do concizumabe. Uma meia-vida terminal em participantes saudáveis e com hemofilia que receberam uma dose única subcutânea de 0,25 a 3 mg/kg foi medida no intervalo de 39 horas (1,6 dias) a 195 horas (8,1 dias). Em níveis de estado de equilíbrio, em que a eliminação linear se torna dominante, a meia-vida total pode ser mais longa.

Populações especiais

- Idade

A idade não teve nenhum efeito sobre a exposição do concizumabe em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores. A população do estudo estava dentro da faixa de 12 a 61 anos de idade.

- Comprometimento renal

Dados limitados sobre comprometimento renal estão disponíveis. Dos 112 participantes tratados com o regime de dosagem de concizumabe no NN7415-4311, quatro participantes possuíam comprometimento renal leve (TFGe entre 60 e 90 mL/min/1,73 m²) e um paciente possuía comprometimento renal moderado (TFGe entre 30 e 60 mL/min/1,73 m²) no momento da administração da dose de ataque. Não foi observado nenhum impacto sobre a exposição do concizumabe. Nenhum dado sobre comprometimento renal grave está disponível.

- Comprometimento hepático

Dados limitados ou nenhum dado sobre comprometimento hepático está disponível. Dos 112 participantes tratados com o regime de dosagem de concizumabe no NN7415-4311, quatro participantes possuíam enzimas hepáticas elevadas (ALT ou AST ≥ 1,5 x LSN) no momento da administração da dose de ataque. Não foi observado nenhum impacto sobre a exposição do concizumabe.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelam nenhum risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicologia de doses repetidas.

A formação de trombos mediada pela farmacologia foi observada em um estudo de toxicologia de 52 semanas em macacos *cynomolgus* em doses subcutâneas ≥ 1 mg/kg/dia (correspondendo a 300 vezes a exposição humana com base na AUC_{0-24 h}).

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico do concizumabe, nem estudos para determinar os efeitos do concizumabe sobre a genotoxicidade.

Fertilidade

Em um estudo de toxicidade de 26 semanas em macacos *cynomolgus* machos e fêmeas sexualmente maduros, realizado com doses subcutâneas de até 9 mg/kg/dia (correspondendo a 3.400 vezes a exposição humana, com base na AUC_{0-24h}), o concizumabe não afetou a fertilidade (tamanho do testículo, a funcionalidade dos espermatozoides, nem duração do ciclo menstrual) e não causou nenhuma alteração nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos.

Teratogenicidade

Não há dados disponíveis com relação aos possíveis efeitos colaterais do concizumabe no desenvolvimento embrionário fetal.

Interação medicamentosa

Em um estudo de toxicidade de 28 dias de interação medicamentosa em macacos *cynomolgus* com administração diária de 1 mg/kg de concizumabe para atingir o estado de equilíbrio, três doses intravenosas consecutivas de até 1 mg/kg de rFVIIa foram administradas com intervalos de duas horas aos animais que receberam concizumabe. Não foram observadas reações adversas em uma exposição ao concizumabe correspondendo a 200 vezes a exposição humana, com base na AUC_{0-24h}.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em “Composição”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgica ocorreram com concizumabe nas semanas iniciais de tratamento, incluindo hospitalização e descontinuação permanente do tratamento. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações de hipersensibilidade aguda.

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, o paciente deve ser aconselhado a descontinuar o uso de Alhemo® e entrar em contato com o médico que deve garantir o tratamento adequado.

Indução de imunotolerância (ITI)

A segurança e a eficácia do uso concomitante de concizumabe em pacientes recebendo indução de tolerância imune (ITI), uma estratégia de dessensibilização para erradicação dos inibidores, não foi estabelecida. Não há dados disponíveis. Deve ser realizada uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos se for considerada a continuação ou início de concizumabe durante a ITI.

Uso em pacientes com inibidores de baixa resposta

A segurança no uso de altas doses de fator IX (como aquelas usadas na indução de imunotolerância ou no tratamento de sangramentos em pacientes com inibidores de baixa resposta) em pacientes recebendo profilaxia com concizumabe não foi estabelecida.

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-concizumabe, observado em alguns pacientes, não levou à perda de eficácia (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). No entanto, os pacientes com sinais clínicos de perda de eficácia (por exemplo, aumento de novos episódios de sangramento) devem ser avaliados quanto a etiologia e outras opções terapêuticas devem ser consideradas se houver suspeita de anticorpos neutralizantes anti-concizumabe.

Eventos tromboembólicos

Foram notificados casos de eventos tromboembólicos arteriais e venosos não fatais nos estudos clínicos de concizumabe. Estes casos ocorreram em pacientes com múltiplos fatores de risco, incluindo doses elevadas ou frequentes de tratamento para novos sangramentos (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Os pacientes tratados com concizumabe devem ser informados e monitorados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de eventos tromboembólicos. Em caso de suspeita de eventos tromboembólicos, Alhemo® deve ser descontinuado e investigações adicionais bem como tratamento médico adequado devem ser iniciados. Deve ser cuidadosamente ponderado se o potencial benefício do tratamento com Alhemo® supera o potencial risco em pacientes considerados de alto risco para eventos tromboembólicos. Essa consideração deve ser reavaliada periodicamente.

Em condições nas quais o fator tecidual é super expresso (por exemplo, doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento, câncer ou septicemia), pode haver risco de eventos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada (CID). Nestas situações, o potencial benefício do tratamento com concizumabe deve ser ponderado em relação ao risco destas complicações.

Efeitos do concizumabe nos exames de coagulação

A terapia com concizumabe não produz alterações clinicamente significativas nas medidas padrão de coagulação, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o tempo de protrombina (TP).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, o que significa que ele é essencialmente “livre de sódio”.

Polissorbato

Este medicamento contém 0,25 mg de polissorbato 80 em cada mL. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Gravidez, lactação e fertilidade

Mulheres férteis e contracepção em homens e mulheres

Mulheres férteis em tratamento com concizumabe devem fazer uso de método contraceptivo altamente eficaz durante todo o tratamento com concizumabe e por até sete semanas após o término do tratamento. Os benefícios e riscos tromboembólicos do método contraceptivo usado devem ser avaliados pelo médico responsável pelo tratamento.

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de concizumabe em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com concizumabe. Não se sabe se concizumabe pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Concizumabe só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe superar o potencial risco para o feto.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento médico ou do cirurgião-dentista.

Não se sabe se concizumabe é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para concentrações baixas pouco depois; conseqüentemente, não pode ser excluído um risco para o lactente amamentado durante este curto período. Entretanto, concizumabe pode ser utilizado durante a amamentação se clinicamente necessário.

Fertilidade

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à fertilidade, vide item “3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos”. Não há dados disponíveis sobre fertilidade em humanos. Sendo assim, o efeito de concizumabe sobre a fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Alhemo® não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção: Contém sacarose. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos clínicos de interação medicamentosa. Um estudo de toxicidade de interação medicamentosa com rFVIIa em macacos *cynomolgus* tratados com concizumabe foi conduzido. Nenhum sinal de trombose ou outros achados adversos foram observados em macacos com a coagulação normal ao receberem três doses consecutivas de até 1 mg/kg de rFVIIa adicionais ao concizumabe em estado de equilíbrio (vide item “3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos”).

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e *ex vivo* foram realizados com rFVIIa, CCPa (concentrado de complexo protrombínico ativado), rFVIII ou rFIX no sangue de pacientes com hemofilia que estavam recebendo tratamento profilático com concizumabe. Esses estudos não sugeriram interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Para obter orientações sobre o uso de agentes de *bypass* no tratamento de novos episódios de sangramento em pacientes em profilaxia com concizumabe, vide item “8. Posologia e Modo de Usar”.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Alhemo® 15 mg/1,5 mL, 60 mg/1,5 mL e 150 mg/1,5 mL tem validade de 36 meses.

Alhemo® 300 mg/3 mL tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes do primeiro uso

Alhemo® deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C).

Manter distante do congelador ou de qualquer sistema de congelamento. Não congelar.

Após o primeiro uso

Alhemo® deve ser armazenado por até 28 dias (quatro semanas) em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) ou em geladeira (de 2 °C a 8 °C).

Manter distante do congelador ou de qualquer sistema de congelamento. Não congelar.

A estabilidade em uso química e física durante a utilização foi demonstrada durante 28 dias a 30 °C ou em geladeira. Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o produto pode ser armazenado por um período máximo de 28 dias a 30 °C ou em geladeira. Outros períodos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Alhemo® deve ser protegido do calor e da luz e não deve ser armazenado sob luz solar direta. Armazenar o sistema de aplicação tampado, para proteger a solução da luz, e sem a agulha acoplada. Isso garante uma dosagem precisa e previne contaminação, infecção e vazamento.

Alhemo® é uma solução injetável, límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarela, praticamente livre de partículas visíveis, mas podendo apresentar partículas translúcidas a brancas de proteína que são aceitáveis. Não usar se o medicamento estiver com coloração alterada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de hemofilia e/ou distúrbios de sangramento. O tratamento deve ser iniciado em um estado sem sangramento.

O tratamento com rFVIIa deve ser descontinuado pelo menos 12 horas antes do início da terapia com Alhemo® e o tratamento com CCPa deve ser descontinuado pelo menos 48 horas antes.

O regime de dosagem recomendado é:

- Dia 1: uma dose de ataque de 1 mg/kg uma única vez.
- Dia 2 e até a definição da dose de manutenção individual (veja tabela abaixo): uma dose de 0,20 mg/kg uma vez ao dia.
- Quatro semanas após o início do tratamento: medição da concentração plasmática de concizumabe antes da administração da próxima dose programada. A medição deve ser realizada usando o teste de diagnóstico ConcizuTrace™. O teste não é fornecido juntamente com Alhemo®.
- Quando o resultado da concentração plasmática de concizumabe estiver disponível: a dose de manutenção individual é definida uma vez com base na concentração plasmática do concizumabe, conforme indicado abaixo na Tabela 33.

Tabela 3. Dose de manutenção individual baseada na concentração plasmática de concizumabe

Concentração plasmática de concizumabe	Dose diária única de Alhemo®
< 200 ng/mL	0,25 mg/kg
200 – 4.000 ng/mL	0,20 mg/kg
> 4.000 ng/mL	0,15 mg/kg

ConcizuTrace™: O teste diagnóstico deverá ser solicitado pelo profissional da saúde, criando um login no portal da Randox Brasil Ltda. O kit de coleta será enviado ao endereço informado do profissional da saúde junto com instruções adicionais sobre a coleta e a logística das amostras. O profissional da saúde receberá um e-mail avisando que o resultado do teste está disponível no portal.

A definição da dose de manutenção individual deve ser realizada assim que possível (após o resultado do teste da concentração plasmática de concizumabe estar disponível) e recomenda-se que seja feita em no máximo até 8 semanas após o início do tratamento. Medições adicionais da concentração plasmática de concizumabe podem ser realizadas após 8 semanas com a mesma dose de manutenção, de acordo com a condição médica do paciente. Por exemplo, isto deve ser considerado se um paciente apresentar um aumento da frequência de sangramentos, uma grande alteração no peso corporal, tiver perdido doses antes da definição da dose de manutenção ou adquirir uma comorbidade, o que pode levar a um aumento no risco tromboembólico global.

Como a dose de concizumabe é calculada por peso corporal (mg/kg), é importante recalculá-la quando o peso corporal mudar.

Cálculo da dose

A dose (em mg) é calculada da seguinte forma:

Peso corporal do paciente (kg) x dose (1; 0,15; 0,20 ou 0,25 mg/kg) = quantidade total (mg) de Alhemo® a ser administrada.

A dose é selecionada no sistema de aplicação em diferentes incrementos de dose conforme a apresentação:

- Alhemo® 15 mg/1,5 mL – botão azul: incrementos de 0,1 mg
- Alhemo® 60 mg/1,5 mL – botão marrom: incrementos de 0,4 mg
- Alhemo® 150 mg/1,5 mL e 300 mg/3 mL – botão dourado: incrementos de 1,0 mg

A dose calculada é arredondada para a dose injetável mais próxima na caneta. O médico ou enfermeiro deve auxiliar o paciente a identificar a dose correta a ser administrada no sistema de aplicação. Idealmente, os pacientes devem receber na prescrição a caneta adequada em que possa administrar a dose de manutenção diária necessária em uma injeção. A dose injetável mais próxima pode ser identificada girando o seletor de dose da caneta ou pode ser calculada da seguinte forma:

- 1) Divida a dose total em mg pela dose por incremento;
- 2) Arredonde para o número inteiro mais próximo;
- 3) Multiplique pela dose por incremento.

Exemplos:

- Paciente com peso corporal de 42 kg, utilizando dose de manutenção de 0,15 mg/kg.

Dia 1 usando uma dose de ataque de 1 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 42 \text{ mg}$ de concizumabe

Dia 2 e até a definição da dose de manutenção individual utilizando uma dose de 0,20 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 8,4 \text{ mg}$ de concizumabe

Dose de manutenção:

- $42 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} = 6,3 \text{ mg}$ de concizumabe

O paciente deve receber 6,3 mg de concizumabe com uma caneta de 60 mg/1,5 mL para fornecer a duração mais longa da caneta (dias) para o peso corporal deste paciente.

Para identificar a dose injetável mais próxima:

- $6,3 \text{ mg} \text{ dividido por } 0,4 \text{ mg/incremento} = 15,75 \text{ incrementos}$
- Os incrementos de 15,75 são arredondados para 16 incrementos
- $16 \text{ multiplicado por } 0,4 \text{ mg/incremento} = 6,4 \text{ mg}$

6,4 mg é uma dose que pode ser marcada na caneta de 60 mg/1,5 mL e é a dose injetável mais próxima de 6,3 mg.

- Paciente com peso corporal de 67 kg, utilizando dose de manutenção de 0,20 mg/kg.

Dia 1, usando uma dose de ataque de 1 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 67 \text{ mg}$ de concizumabe

Dia 2 e até a definição da dose de manutenção individual utilizando uma dose de 0,20 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$ de concizumabe

Dose de manutenção:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$ de concizumabe

O paciente deve receber 13,4 mg de concizumabe com uma caneta de 300 mg/3 mL para fornecer a duração mais longa da caneta (dias) para o peso corporal deste paciente.

Para identificar a dose injetável mais próxima:

- $13,4 \text{ mg}$ dividido por $1,0 \text{ mg/incremento} = 13,4$ incrementos
- 13,4 incrementos são arredondados para 13 incrementos
- 13 incrementos multiplicados por $1,0 \text{ mg/incremento} = 13,0 \text{ mg}$

13,0 mg é uma dose que pode ser ajustada na caneta de 300 mg/3 mL e é a dose injetável mais próxima de 13,4 mg.

Escolha da concentração e do volume do produto

Com base nas características técnicas, os sistemas de aplicação de Alhemo® podem acomodar as seguintes faixas de peso corporal:

Para pacientes recebendo uma dose diária de 0,15 mg/kg de peso corporal

Concentração do produto	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por aplicação
15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)	5 a 53 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)	19 a 213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)	≥ 47 kg	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL (100 mg/mL)	≥ 73 kg	1,0 mg	80 mg

Para pacientes recebendo uma dose diária de 0,20 mg/kg de peso corporal

Concentração do produto	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por aplicação
15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)	4 a 40 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)	14 a 160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)	≥ 35 kg	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL (100 mg/mL)	≥ 55 kg	1,0 mg	80 mg

Para pacientes recebendo uma dose diária de 0,25 mg/kg de peso corporal

Concentração do produto	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por aplicação
15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)	3 a 32 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)	11 a 128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)	≥ 28 kg	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL (100 mg/mL)	≥ 44 kg	1,0 mg	80 mg

Se mais de uma caneta de Alhemo® for relevante com base nas faixas de peso corporal, deverá ser escolhida a caneta com maior concentração de produto. A caneta de dosagem mais elevada contém mais doses que podem ser administradas, permitindo que a caneta seja utilizada durante mais dias.

Duração do tratamento

Alhemo® destina-se ao tratamento profilático de longo prazo.

Dose perdida

Alhemo® pode ser administrado a qualquer hora do dia.

É importante que cada paciente cumpra a sua dosagem diária. A adesão é particularmente importante durante as 4 semanas iniciais para garantir que uma dose de manutenção correta seja adequadamente estabelecida com base na concentração plasmática de concizumabe na semana 4.

- Pacientes que perderam doses na fase inicial, antes da dose de manutenção ter sido estabelecida: Devem retomar o tratamento assim que possível na dose inicial diária de 0,2 mg/kg e informar o médico.

- Doses perdidas após a dose de manutenção ter sido estabelecida:

As seguintes diretrizes de dosagem devem ser aplicadas SOMENTE quando um paciente se esqueceu ou negligenciou a administração da dose de manutenção uma vez ao dia:

- 1 dose diária esquecida: o paciente deve retomar a dose diária de manutenção sem dose adicional.
- 2 a 6 doses diárias consecutivas esquecidas: o paciente deve tomar a dose diária duas vezes (em duas injeções separadas, cada uma correspondendo a uma dose diária) e depois continuar a tomar a dose diária de manutenção no dia seguinte.
- 7 ou mais doses diárias consecutivas esquecidas: O paciente deve contactar imediatamente o seu médico. O paciente pode precisar receber uma nova dose de ataque antes de continuar com a dose de manutenção diária no dia seguinte, após consideração cuidadosa do quadro clínico.

Em caso de dúvida, o paciente deve entrar em contato com seu médico ou profissional de saúde.

Tratamento de novos episódios de sangramento

Nenhum ajuste de dose deve ser feito no caso de novos episódios de sangramento.

Os médicos devem discutir com o paciente e/ou cuidador sobre a dose e o esquema posológico de agentes de *bypass*, se necessário, enquanto estiverem em profilaxia com Alhemo®.

O tratamento com agentes de *bypass* (por exemplo, rFVIIa ou CCPa) pode ser adotado para novos episódios de sangramento, e a dose e a duração dependerão da localização e gravidade do sangramento.

Para sangramentos leves e moderados que exigem tratamento adicional com agentes de *bypass* (por exemplo, rFVIIa ou CCPa), recomenda-se a menor dose e o menor intervalo de dose conforme posologia descrita em bula aprovada. Além disso, para CCPa, recomenda-se uma dose máxima de 100 U/kg de peso corporal em até 24 horas.

Para sangramentos graves, recomenda-se seguir o esquema posológico fornecido na bula aprovada para o produto específico com base no julgamento clínico.

Tratamento no cenário perioperatório

Nenhum ajuste de dose é necessário em caso de cirurgias de pequeno porte.

Antes de cirurgias de grande porte, consulte um médico com experiência no tratamento de hemofilia e/ou distúrbios de sangramento. Como há experiência limitada no uso de concizumabe em cirurgias de grande porte, geralmente recomenda-se pausar o tratamento com concizumabe pelo menos 4 dias antes de cirurgia eletiva de grande porte.

A terapia com concizumabe pode ser retomada em 10-14 dias após a cirurgia na mesma dose de manutenção sem nova dose de ataque, considerando o quadro clínico geral do paciente.

Os critérios para cirurgia de grande porte são: qualquer procedimento operatório invasivo que requeira ≥ 3 doses de terapia de bypass e/ou onde ocorra um ou mais dos seguintes:

- Uma cavidade corporal é adentrada;
- Uma barreira mesenquimal (por exemplo, pleura, peritônio ou dura-máter) é atravessada;
- Um plano fascial é aberto;
- Um órgão é removido;
- A anatomia normal está alterada pela operação.

Populações especiais

- Crianças e adolescentes

A eficácia e a segurança de Alhemo® em crianças < 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- Pessoas idosas

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes ≥ 65 anos de idade. Não existem dados disponíveis em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos (vide item “3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

- Comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes com comprometimento renal, vide item “3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”. Dados limitados ou inexistentes estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave.

- Comprometimento hepático

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes com comprometimento hepático, vide item “3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”. Dados limitados ou inexistentes estão disponíveis em pacientes com insuficiência hepática.

Método de administração

Alhemo® destina-se apenas ao uso subcutâneo.

Alhemo® é fornecido em um sistema de aplicação preenchido e pronto para a administração.

Alhemo® deve ser administrado diariamente, a qualquer momento do dia, não necessariamente no mesmo horário todos os dias. Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Para informações sobre o descarte correto de agulhas vide item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento”.

Alhemo® foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se agulhas maiores de 4 mm forem usadas, devem ser utilizadas técnicas de injeção que minimizem o risco de uma injeção intramuscular (por exemplo injetar em uma dobra cutânea frouxa). **AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.**

Alhemo® deve ser administrado por injeção subcutânea no abdômen ou coxa alternando o local da aplicação todos os dias. As injeções subcutâneas não devem ser administradas em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou dura, ou em áreas que apresentem manchas, protuberâncias ou cicatrizes. Adolescentes e pacientes muito magros devem ser instruídos a usar técnicas de injeção que minimizem o risco de injeção intramuscular, por exemplo injetando em uma dobra cutânea frouxa.

Para uma aplicação mais confortável, deixe o medicamento fora da geladeira até atingir a temperatura ambiente se tiver sido conservado em geladeira. Não use fontes de aquecimento artificiais.

Alhemo® pode ser autoadministrado ou administrado por um cuidador após receber treinamento adequado de um profissional da saúde e ler as “Instruções de Uso” do produto.

Cada sistema de aplicação é de uso individual e deve ser usado por um único paciente e não deve ser compartilhado, mesmo se a agulha for trocada.

Leia cuidadosamente as “**Instruções de Uso**” fornecidas na embalagem do produto antes de usar Alhemo®.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Alhemo® baseia-se em dados dos estudos clínicos.

A reações adversas mais graves relatadas nos estudos clínicos foram eventos tromboembólicos (0,9%) e hipersensibilidade (0,3%).

Lista tabulada das reações adversas

As seguintes reações adversas são baseadas em dados agrupados dos estudos clínicos NN7415-4159 (fase 1b), NN7415-4310 (fase 2), NN7415-4255 (fase 2), NN7415-4311 (fase 3) e NN7415-4307 (fase 3), em que um total de 320 participantes do sexo masculino com hemofilia A com e sem inibidores e hemofilia B com e sem inibidores receberam pelo menos uma dose de concizumabe como profilaxia de rotina. Os participantes foram expostos por um total de 411 anos de exposição.

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a Classe de Sistemas e Órgãos do MedDRA (SOC e nível de termo preferido). As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade, consulte a Tabela 4.

Tabela 4. Reações adversas de estudos clínicos agrupados com concizumabe

MedDRA Classe de Sistemas e Órgãos	Reação adversa	Frequência
Distúrbios do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios vasculares	Eventos tromboembólicos	Incomum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Reações no local da aplicação	Muito comum

Descrição de reações adversas selecionadas

- Reações no local da aplicação

Reações no local da aplicação foram relatadas nos estudos clínicos de doses múltiplas. Os sintomas mais frequentemente relatados no local da aplicação foram eritema (5,9%), equimose (4,4%) e hematoma (4,1%) no local da aplicação. A maioria foi relatada como leve.

População pediátrica

78 dos participantes do estudo clínico eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos). O perfil de segurança foi semelhante entre participantes adolescentes e adultos e conforme esperado para a faixa etária. A segurança e eficácia de concizumabe em crianças com idade inferior a 12 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas reações adversas após a comercialização do medicamento é importante. Permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde devem notificar quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema nacional de notificação.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdosagem de Alhemo® é limitada. Foram relatados casos de administração de até 5 vezes da dose pretendida, sem consequências clínicas. A superdosagem acidental pode resultar em hipercoagulação e os pacientes devem contatar o seu médico para monitorização.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1766.0045

Produzido por:

Novo Nordisk A/S
Kalundborg, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
São José dos Pinhais/PR

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/04/2025.



Alhemo® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.
NovoFine® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2025

Novo Nordisk A/S

INSTRUÇÕES DE USO

Alhemo® 15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)

concizumabe

solução injetável em sistema de aplicação preenchido



O que há nesta embalagem?

- Um sistema de aplicação Alhemo®
- Bula

AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Leia as instruções e certifique-se de ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro antes de usar o sistema de aplicação.

Siga as instruções de seu médico ou enfermeiro sobre como usar Alhemo® e com que frequência você deve aplicar.

O sistema de aplicação é preenchido com 15 mg de Alhemo® apenas para uso subcutâneo (injeção na pele). O sistema de aplicação contém várias doses de Alhemo®.

Este sistema de aplicação pode fornecer no máximo 8 mg em uma aplicação. O intervalo no contador de dose é de 0,1 mg. Se você precisar de mais de 8 mg, você precisará aplicar várias vezes. Estão disponíveis outros sistemas de aplicação em diferentes concentrações que permitem a administração da sua dose diária em uma injeção. Pergunte ao seu médico ou profissional da saúde.



Informações de segurança

O sistema de aplicação destina-se ao uso de um único paciente e não deve ser compartilhado. Compartilhar seu sistema de aplicação ou agulhas pode levar à infecção e transmissão de doenças.

Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Não reutilize agulhas, pois isso pode levar ao entupimento da agulha, infecção e administração de dose incorreta.

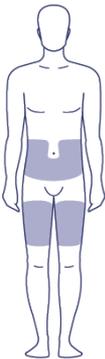
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas. Se você esquecer de remover as duas tampas, não injetará nenhuma solução.

Em que local do corpo devo aplicar minha dose?

Você pode injetar na pele na:

- barriga (abdômen) OU
- coxa.

Injete em um ângulo de 90°. As áreas marcadas em cinza na imagem abaixo mostram os locais de aplicação. Para cada aplicação, selecione um novo local a pelo menos 5 centímetros de distância de onde você aplicou pela última vez.



1 Verifique seu sistema de aplicação

Verifique o rótulo do sistema de aplicação

Observe o nome e a cor para ter certeza de que você está com o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa do sistema de aplicação e verifique na janela do sistema de aplicação se Alhemo® é uma solução límpida à levemente opaca e incolor à levemente amarela. Partículas transparentes a brancas de proteínas são aceitáveis. Se Alhemo® estiver com coloração alterada, não use o sistema de aplicação e descarte conforme orientações no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Verifique a data de validade

Verifique a data de validade no rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele não está vencido. Se estiver vencido, não use o sistema de aplicação.

Se seu sistema de aplicação estiver frio

Você pode aplicar Alhemo® logo após retirar da geladeira ou deixar que ele atinja a temperatura ambiente antes de aplicar. Você pode aquecer o sistema de aplicação nas palmas das mãos. Não use nenhuma outra fonte de aquecimento.

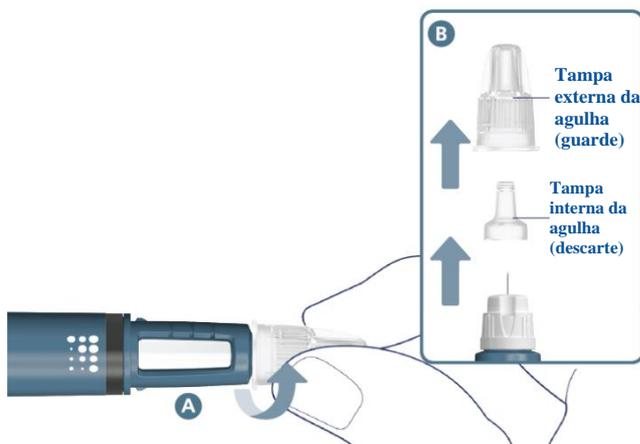
2 Acople uma agulha nova

Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.

- Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. Veja a figura **A**.
- Retire a tampa externa da agulha (tampa maior) e guarde-a. Veja a figura **B**.
- Retire a tampa interna da agulha (tampa menor) e descarte-a. Veja a figura **B**.

Nunca use uma agulha torta ou danificada.

Utilize somente agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se você usar agulhas maiores que 4 mm, converse com seu médico ou enfermeiro sobre como fazer a aplicação.

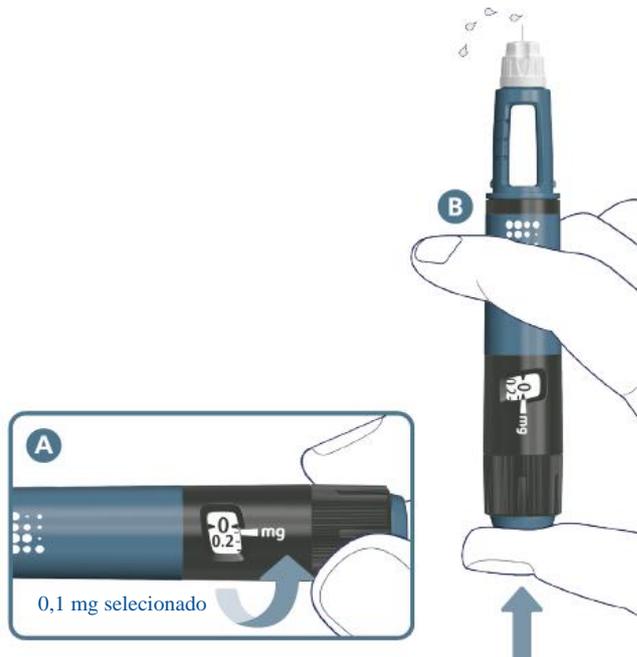


3 Teste o fluxo

Uma gota de Alhemo® pode aparecer na ponta da agulha, mas você ainda deve testar o fluxo de Alhemo® antes de **cada aplicação** para evitar erros de dose:

- a. Gire o seletor de dose para uma marcação para selecionar 0,1 mg. Veja a figura **A** abaixo. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
- b. Pressione o botão de aplicação. Veja a figura **B**.
- c. Observe um fluxo de Alhemo® saindo da ponta da agulha. Veja a figura **B**.

Se nenhum fluxo aparecer, vá para o item “**Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo**” desta Instrução de Uso.



4 Selecione a sua dose

Gire o seletor de dose para selecionar a dose prescrita pelo seu médico.

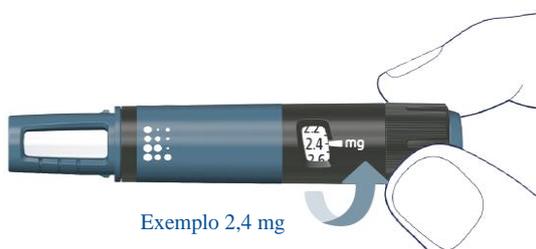
Confirme que você selecionou a dose correta.

Você pode ajustar sua dose girando o seletor de dose em qualquer direção.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes até obter sua dose completa. Estão disponíveis outros sistemas de aplicação em diferentes concentrações que permitem a administração da sua dose diária em uma injeção. Pergunte ao seu médico ou profissional da saúde. Para obter mais informações, consulte a etapa 6.

O sistema de aplicação contém 15 mg de Alhemo®.

Este sistema de aplicação pode fornecer no máximo 8 mg em uma aplicação.



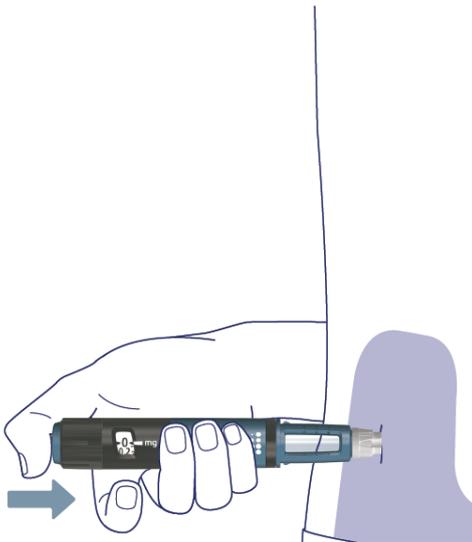
5 Injete sua dose

Leia as etapas de “a” a “e” antes de começar a aplicação. Isso serve para garantir que você receba sua dose completa.

- Escolha o local da aplicação. Consulte “**Em que local do corpo devo aplicar minha dose?**”
- Insira a agulha diretamente na região da barriga (abdômen) ou coxa em um ângulo de 90°.

- c. Mantenha pressionado o botão de aplicação para baixo até que o contador de doses retorne para “0”.
- d. Enquanto a agulha ainda estiver em sua pele, **conte lentamente até seis, após o contador de doses ter retornado para “0”**.
- e. Com o botão de aplicação ainda pressionado, retire a agulha da sua pele.

O sistema de aplicação faz cliques durante a dosagem. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses retornar para “0”.



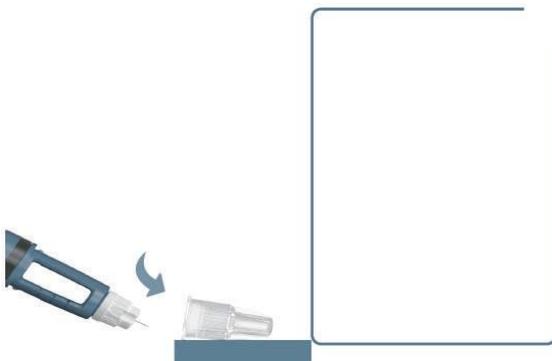
6 Remova a agulha

Retire a agulha do sistema de aplicação após cada injeção, levando a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha (tampa maior), sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo. Desrosque a agulha.

Não toque na parte de trás da agulha.

Descarte a agulha conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.



Você precisa de uma dose maior do que a que você pode selecionar?

Seu médico pode prescrever um sistema de aplicação em uma concentração que permite a administração da sua dose diária.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes até obter sua dose completa.

Repita as etapas de 1 a 6 até você receber sua dose completa. Quando você tiver recebido sua dose completa, vá para a etapa 7.

- Use uma agulha nova em cada aplicação.
- Teste o fluxo de Alhemo® antes de cada aplicação.
- Calcule com precisão quanto injetar em cada aplicação para receber sua dose completa.

7 Após aplicar sua dose

Recoloque a tampa no sistema de aplicação para proteger Alhemo® da luz.

Agora, seu sistema de aplicação está pronto para ser armazenado até que você precise dele novamente.

Depois do primeiro uso, não use seu sistema de aplicação após 28 dias.



Quanto Alhemo® sobrou no sistema de aplicação?

A escala mostra aproximadamente quanto Alhemo® resta no sistema de aplicação.



Se você quiser ver com mais precisão quanto Alhemo® resta no seu sistema de aplicação, gire o seletor de dose até ele parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas restantes no sistema de aplicação. O número mostrado no contador de dose é o número de miligramas restantes no seu sistema de aplicação.

Se o contador de doses mostrar 8, há 8 mg ou mais restantes no sistema de aplicação. O exemplo abaixo mostra 3,4 mg de Alhemo® restantes no sistema de aplicação.



Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo (etapa 3)

- Se nenhum fluxo aparecer, repita a etapa 3 até seis vezes até que você veja um fluxo.
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo, prepare uma nova agulha (etapa 2) e teste novamente (etapa 3).
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo depois de usar uma agulha nova, não use o sistema de aplicação. Descarte e use um novo sistema de aplicação.

Armazenamento

Consulte o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Cuide bem do seu sistema de aplicação

Manuseie seu sistema de aplicação com cuidado. O descuido ou uso indevido pode causar imprecisão na dose. Se isto acontecer, você poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.

Não lave, mergulhe em água, nem lubrifique o sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

Descarte dos sistemas de aplicação, agulhas e material de embalagem

Quando seu sistema de aplicação estiver vazio, você deve descartá-lo de acordo com as orientações do item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Você não pode recarregar seu sistema de aplicação.

Para reduzir o risco de se ferir com a agulha, descarte as agulhas usadas imediatamente conforme o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

INSTRUÇÕES DE USO

Alhemo® 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)
concizumabe
solução injetável em sistema de aplicação preenchido



O que há nesta embalagem?

- Um sistema de aplicação Alhemo®
- Bula

AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Leia as instruções e certifique-se de ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro antes de usar o sistema de aplicação.

Siga as instruções de seu médico ou enfermeiro sobre como usar Alhemo® e com que frequência você deve aplicar Alhemo®.

O sistema de aplicação é preenchido com 60 mg de Alhemo® apenas para uso subcutâneo (injeção na pele). O sistema de aplicação contém várias doses de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 32 mg em uma aplicação. O intervalo no contador de dose é de 0,4 mg. Se você precisar de mais de 32 mg, você precisará aplicar mais vezes. Estão disponíveis outros sistemas de aplicação em diferentes concentrações que permitem a administração da sua dose diária em uma injeção. Pergunte ao seu médico ou profissional da saúde.



Informações de segurança

O sistema de aplicação destina-se ao uso de um único paciente e não deve ser compartilhado. Compartilhar seu sistema de aplicação ou agulhas pode levar à infecção e transmissão de doenças.

Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Não reutilize agulhas, pois isso pode levar ao entupimento da agulha, infecção e administração de dose incorreta.

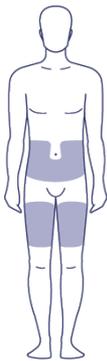
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas. Se você esquecer de remover as duas tampas, não injetará nenhuma solução.

Em que local do corpo devo aplicar minha dose?

Você pode injetar na pele na:

- barriga (abdômen) OU
- coxa.

Injete em um ângulo de 90°. As áreas marcadas em cinza na imagem abaixo mostram os locais de injeção. Para cada aplicação, selecione um novo local de aplicação a pelo menos 5 centímetros de distância de onde você aplicou pela última vez.



1 Verifique seu sistema de aplicação

Verifique o rótulo do sistema de aplicação

Observe o nome e a cor, para ter certeza de que você está com o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa do sistema de aplicação e verifique na janela do sistema de aplicação se Alhemo® é uma solução límpida a levemente opaca e incolor a levemente amarela. Partículas transparentes a brancas de proteínas são aceitáveis. Se Alhemo® estiver com coloração alterada, não use o sistema de aplicação e descarte conforme orientações no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Verifique a data de validade

Verifique a data de validade no rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele não está vencido. Se estiver vencido, não use o sistema de aplicação.

Se seu sistema de aplicação estiver frio

Você pode aplicar Alhemo® logo após retirar da geladeira ou deixar que ele atinja a temperatura ambiente antes de aplicar. Você pode aquecer o sistema de aplicação nas palmas das mãos. Não use nenhuma outra fonte de aquecimento.

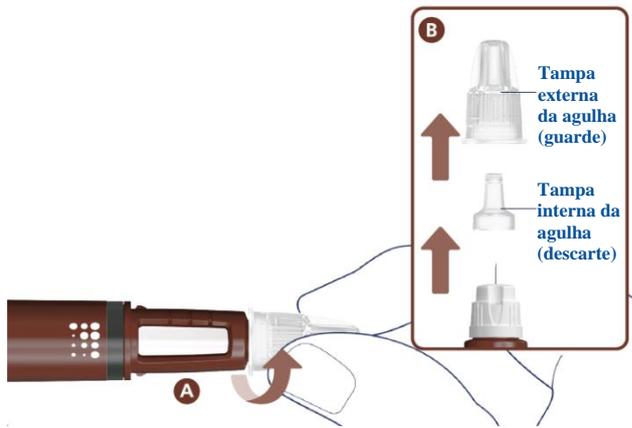
2 Acople uma agulha nova

Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.

- Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. Veja a figura **A**.
- Retire a tampa externa da agulha (tampa maior) e guarde-a. Veja a figura **B**.
- Retire a tampa interna da agulha (tampa menor) e descarte-a. Veja a figura **B**.

Nunca use uma agulha torta ou danificada.

Utilize somente agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se você usa agulhas maiores que 4 mm, converse com seu médico ou enfermeiro sobre como aplicar.

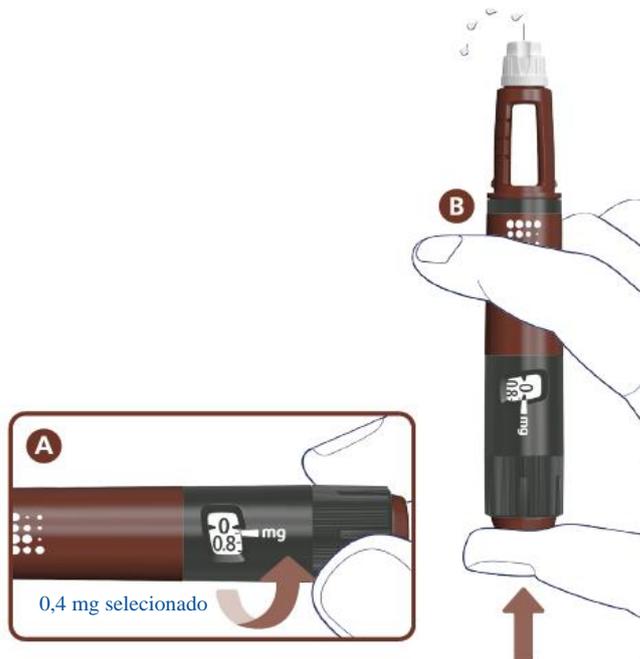


3 Teste o fluxo

Uma gota de Alhemo® pode aparecer na ponta da agulha, mas você ainda deve testar o fluxo de Alhemo® antes de **cada aplicação** para evitar erros de dose:

- a. Gire o seletor de dose para uma marcação, para selecionar 0,4 mg. Veja a figura **A** abaixo. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
- b. Pressione o botão de aplicação. Veja a figura **B**.
- c. Observe um fluxo de Alhemo® saindo da ponta da agulha. Veja a figura **B**.

Se nenhum fluxo aparecer, vá para o item “**Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo.**” desta Instrução de Uso.



4 Selecione a sua dose

Gire o seletor de dose para selecionar a dose prescrita pelo seu médico.

Confirme que você selecionou a dose correta.

Você pode ajustar sua dose girando o seletor de dose em qualquer direção.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa. Estão disponíveis outros sistemas de aplicação em diferentes concentrações que permitem a administração da sua dose diária em uma injeção. Pergunte ao seu médico ou profissional da saúde.

Para obter mais informações, consulte a etapa 6.

O sistema de aplicação contém 60 mg de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 32 mg em uma aplicação.



5 Injete sua dose

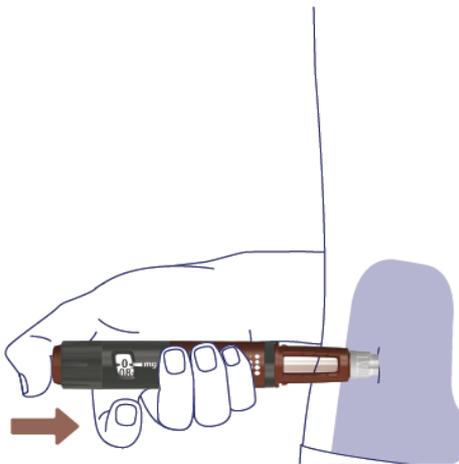
Leia as etapas de “a” a “e” antes de começar a injetar.

Isso serve para garantir que você receba sua dose completa.

- a. Escolha o local da aplicação. Consulte “**Em que local do corpo devo aplicar minha dose?**”

- b. Insira a agulha diretamente na região da barriga (abdômen) ou coxa em um ângulo de 90°.
- c. Mantenha pressionado o botão de aplicação para baixo até que o contador de doses retorne para “0”.
- d. Enquanto a agulha ainda estiver em sua pele, **conte lentamente até seis, após o contador de doses ter retornado para “0”**.
- e. Com o botão de aplicação ainda pressionado, retire a agulha da sua pele.

O sistema de aplicação faz cliques durante a dosagem. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses retornar para “0”.



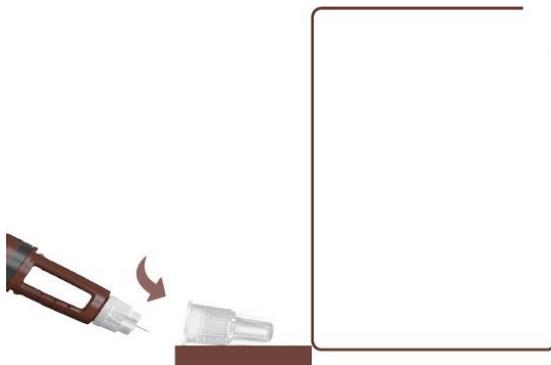
6 Remova a agulha

Retire a agulha do sistema de aplicação após cada injeção, levando a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha (tampa maior), sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo. Desrosque a agulha.

Não toque na parte de trás da agulha.

Descarte a agulha conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.



Você precisa de uma dose maior do que a que você pode selecionar?

Seu médico pode prescrever um sistema de aplicação em uma concentração que permite a administração da sua dose diária.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes até obter sua dose completa. Repita as etapas de 1 a 6 até você receber sua dose completa. Quando você tiver recebido sua dose completa, vá para a etapa 7.

- Use uma agulha nova em cada aplicação.
- Teste o fluxo de Alhemo® antes de cada aplicação.
- Calcule com precisão quanto injetar em cada aplicação para receber sua dose completa.

7 Após aplicar sua dose

Recoloque a tampa no sistema de aplicação para proteger Alhemo® da luz.

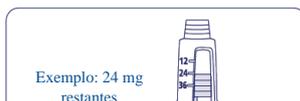
Agora, seu sistema de aplicação está pronto para ser armazenado até que você precise dele novamente.

Depois do primeiro uso, não use seu sistema de aplicação após 28 dias.



Quanto Alhemo® sobrou no sistema de aplicação?

A escala mostra aproximadamente quanto Alhemo® resta no sistema de aplicação.



Se você quiser ver com mais precisão quanto Alhemo® resta no seu sistema de aplicação, gire o seletor de dose até ele parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas restantes no sistema de aplicação. O número mostrado no contador de dose é o número de miligramas restantes no seu sistema de aplicação.

Se o contador de doses mostrar 32, há 32 mg ou mais restantes no sistema de aplicação. O exemplo abaixo mostra 13,6 mg de Alhemo® restantes no sistema de aplicação.



Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo (etapa 3)

- Se nenhum fluxo aparecer, repita a etapa 3 até seis vezes até que você veja um fluxo.
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo, prepare uma nova agulha (etapa 2) e teste novamente (etapa 3).
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo depois de usar uma agulha nova, não use o sistema de aplicação. Descarte e use um novo sistema de aplicação.

Armazenamento

Consulte o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Cuide bem do seu sistema de aplicação

Manuseie seu sistema de aplicação com cuidado. O descuido ou uso indevido pode causar imprecisão na dose. Se isto acontecer, você poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.

Não lave, mergulhe em água, nem lubrifique o sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

Descarte dos sistemas de aplicação, agulhas e material de embalagem

Quando seu sistema de aplicação estiver vazio, você deve descartá-lo de acordo com as orientações do item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Você não pode recarregar seu sistema de aplicação.

Para reduzir o risco de se ferir com a agulha, descarte as agulhas usadas imediatamente conforme o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

INSTRUÇÕES DE USO

Alhemo® 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)

concizumabe

solução injetável em sistema de aplicação preenchida



O que há nesta embalagem?

- Um sistema de aplicação Alhemo®
- Bula

AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Leia as instruções e certifique-se de ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro antes de usar o sistema de aplicação.

Siga as instruções de seu médico ou enfermeiro sobre como usar Alhemo® e com que frequência você deve aplicar Alhemo®.

O sistema de aplicação é preenchido com 150 mg de Alhemo® apenas para uso subcutâneo (injeção na pele). O sistema de aplicação contém várias doses de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 80 mg em uma aplicação. O intervalo no contador de dose é de 1 mg. Se você precisar de mais de 80 mg, você precisará aplicar várias vezes.



Informações de segurança

O sistema de aplicação destina-se ao uso de um único paciente e não deve ser compartilhado. Compartilhar seu sistema de aplicação ou agulhas pode levar à infecção e transmissão de doenças.

Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Não reutilize agulhas, pois isso pode levar ao entupimento da agulha, infecção e administração de dose incorreta.

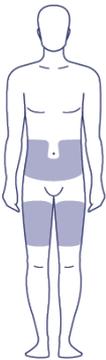
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas. Se você esquecer de remover as duas tampas, não injetará nenhuma solução.

Em que local do corpo devo aplicar minha dose?

Você pode injetar na pele na:

- barriga (abdômen) OU
- coxa.

Injete em um ângulo de 90°. As áreas marcadas em cinza na imagem abaixo mostram os locais de aplicação. Para cada aplicação, selecione um novo local de aplicação a pelo menos 5 centímetros de distância de onde você aplicou pela última vez.



1 Verifique seu sistema de aplicação

Verifique o rótulo do sistema de aplicação

Observe o nome e a cor, para ter certeza de que você está com o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa do sistema de aplicação e verifique na janela do sistema de aplicação se Alhemo® é uma solução límpida a levemente opaca e incolor a levemente amarela. Partículas transparentes a brancas são aceitáveis. Se Alhemo® estiver com coloração alterada, não use o sistema de aplicação e descarte conforme orientações no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Verifique a data de validade

Verifique a data de validade no rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele não está vencido. Se estiver vencido, não use o sistema de aplicação.

Se seu sistema de aplicação estiver frio

Você pode aplicar Alhemo® logo após retirar da geladeira ou deixar que ele atinja a temperatura ambiente antes de aplicar. Você pode aquecer o sistema de aplicação nas palmas das mãos. Não use nenhuma outra fonte de aquecimento.

2 Acople uma agulha nova

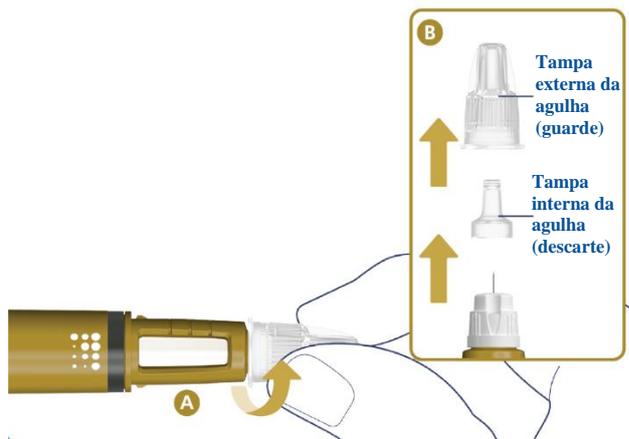
Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.

- Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. Veja a figura A.

- Retire a tampa externa da agulha (tampa maior) e guarde-a. Veja a figura **B**.
- Retire a tampa interna da agulha (tampa menor) e descarte-a. Veja a figura **B**.

Nunca use uma agulha torta ou danificada.

Utilize somente agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se você usar agulhas maiores que 4 mm, converse com seu médico ou enfermeiro sobre como aplicar.

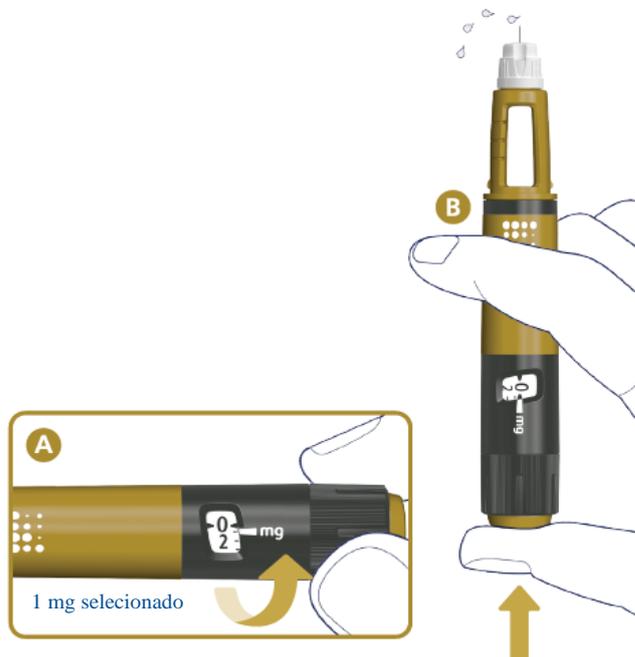


3 Teste o fluxo

Uma gota de Alhemo® pode aparecer na ponta da agulha, mas você ainda deve testar o fluxo de Alhemo® antes de **cada aplicação** para evitar erros de dose:

- a. Gire o seletor de dose para uma marcação para selecionar 1 mg. Veja a figura **A** abaixo. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
- b. Pressione o botão de aplicação. Veja a figura **B**.
- c. Observe um fluxo de Alhemo® saindo da ponta da agulha. Veja a figura **B**.

Se nenhum fluxo aparecer, vá para o item “**Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo**” desta Instrução de Uso.



4 Selecione a sua dose

Gire o seletor de dose para selecionar a dose prescrita pelo seu médico.

Confirme que você selecionou a dose correta.

Você pode ajustar sua dose girando o seletor de dose em qualquer direção.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa. Para obter mais informações, consulte a etapa 6.

O sistema de aplicação contém 150 mg de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 80 mg em uma aplicação.



5 Injete sua dose

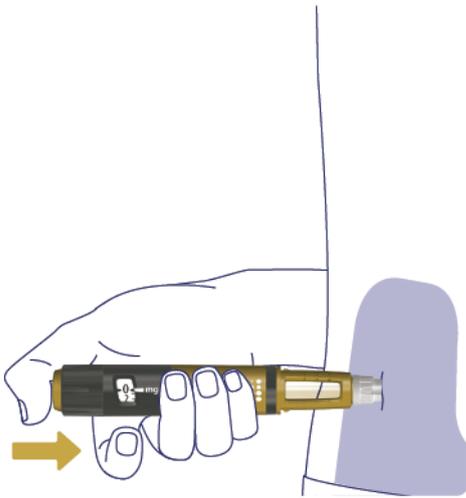
Leia as etapas de “a” a “e” antes de começar a aplicação.

Isso serve para garantir que você receba sua dose completa.

- Escolha o local da aplicação. Consulte **“Em que local do corpo devo aplicar minha dose?”**
- Insira a agulha diretamente na região da barriga (abdômen) ou coxa em um ângulo de 90°.
- Mantenha pressionado o botão de aplicação para baixo até que o contador de doses retorne para **“0”**.

- d. Enquanto a agulha ainda estiver em sua pele, **conte lentamente até seis, após o contador de doses ter retornado para “0”**.
- e. Com o botão de aplicação ainda pressionado, retire a agulha da sua pele.

O sistema de aplicação faz cliques durante a dosagem. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses retornar para “0”.



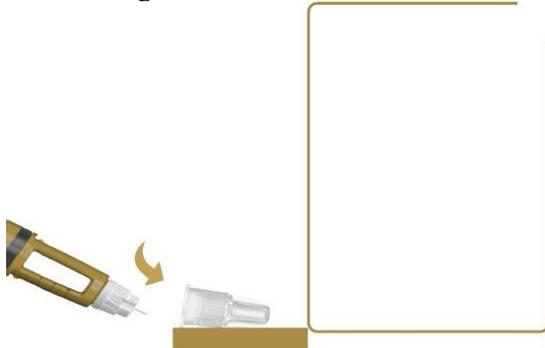
6 Remova a agulha

Retire a agulha do sistema de aplicação após cada injeção, levando a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha (tampa maior), sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo. Desrosque a agulha.

Não toque na parte de trás da agulha.

Descarte a agulha conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.



Você precisa de uma dose maior do que a que você pode selecionar?

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa.

Repita as etapas de 1 a 6 até você receber sua dose completa. Quando você tiver recebido sua dose completa, vá para a etapa 7.

- Use uma agulha nova em cada aplicação.
- Teste o fluxo de Alhemo® antes de cada aplicação.

- Calcule com precisão quanto injetar em cada aplicação para receber sua dose completa.

7 Após aplicar sua dose

Recoloque a tampa no sistema de aplicação para proteger Alhemo® da luz.

Agora, seu sistema de aplicação está pronto para ser armazenado até que você precise dele novamente.

Depois do primeiro uso, não use seu sistema de aplicação após 28 dias.



Quanto Alhemo® sobrou no sistema de aplicação?

A escala mostra aproximadamente quanto Alhemo® resta no sistema de aplicação.



Se você quiser ver com mais precisão quanto Alhemo® resta no seu sistema de aplicação, gire o seletor de dose até ele parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas restantes no sistema de aplicação. O número mostrado no contador de dose é o número de miligramas restantes no seu sistema de aplicação.

Se o contador de dose mostrar 80, há 80 mg ou mais restantes no sistema de aplicação. O exemplo abaixo mostra 34 mg de Alhemo® restantes no sistema de aplicação.



Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo (etapa 3)

- Se nenhum fluxo aparecer, repita a etapa 3 até seis vezes até que você veja um fluxo.
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo, prepare uma nova agulha (etapa 2) e teste novamente (etapa 3).
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo depois de usar uma agulha nova, não use o sistema de aplicação. Descarte e use um novo sistema de aplicação.

Armazenamento

Consulte na bula o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Cuide bem do seu sistema de aplicação

Manuseie seu sistema de aplicação com cuidado. O descuido ou uso indevido pode causar imprecisão na dose. Se isto acontecer, você poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.

Não lave, mergulhe, nem lubrifique o sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

Descarte dos sistemas de aplicação, agulhas e material de embalagem

Quando seu sistema de aplicação estiver vazio, você deve descartá-lo de acordo com as orientações do item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Você não pode recarregar seu sistema de aplicação.

Para reduzir o risco de se ferir com a agulha, descarte as agulhas usadas imediatamente conforme o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

INSTRUÇÕES DE USO

Alhemo® 300 mg/3 mL

concizumabe

solução injetável em sistema de aplicação preenchido



O que há nesta embalagem?

- Um sistema de aplicação Alhemo®
- Bula

AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Leia as instruções e certifique-se de ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro antes de usar o sistema de aplicação.

Siga as instruções de seu médico ou enfermeiro sobre como usar Alhemo® e com que frequência você deve aplicar Alhemo®.

O sistema de aplicação é preenchido com 300 mg de Alhemo® apenas para uso subcutâneo (injeção na pele). O sistema de aplicação contém várias doses de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 80 mg em uma aplicação. O intervalo no contador de dose é de 1 mg. Se você precisar de mais de 80 mg, você precisará aplicar várias vezes.



Informações de segurança

O sistema de aplicação destina-se ao uso de um único paciente e não deve ser compartilhado. Compartilhar seu sistema de aplicação ou agulhas pode levar à infecção e transmissão de doenças.

Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Não reutilize agulhas, pois isso pode levar ao entupimento da agulha, infecção e administração de dose incorreta.

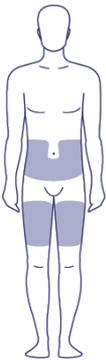
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas. Se você esquecer de remover as duas tampas, não injetará nenhuma solução.

Em que local do corpo devo aplicar minha dose?

Você pode injetar na pele na:

- barriga (abdômen) OU
- coxa.

Injete em um ângulo de 90°. As áreas marcadas em cinza na imagem abaixo mostram os locais de aplicação. Para cada aplicação, selecione um novo local de aplicação a pelo menos 5 centímetros de distância de onde você aplicou pela última vez.



1 Verifique seu sistema de aplicação

Verifique o rótulo do sistema de aplicação

Observe o nome e a cor, para ter certeza de que você está com o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa do sistema de aplicação e verifique na janela do sistema de aplicação se Alhemo® é uma solução límpida a levemente opaca e incolor a levemente amarela. Partículas transparentes a brancas de proteínas são aceitáveis. Se Alhemo® estiver com coloração alterada ou se partículas sólidas forem observadas, não use o sistema de aplicação e descarte conforme orientações no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Verifique a data de validade

Verifique a data de validade no rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele não está vencido. Se estiver vencido, não use o sistema de aplicação.

Se seu sistema de aplicação estiver frio

Você pode aplicar Alhemo® logo após retirar da geladeira ou deixar que ele atinja a temperatura ambiente antes de aplicar. Você pode aquecer o sistema de aplicação nas palmas das mãos. Não use nenhuma outra fonte de aquecimento.

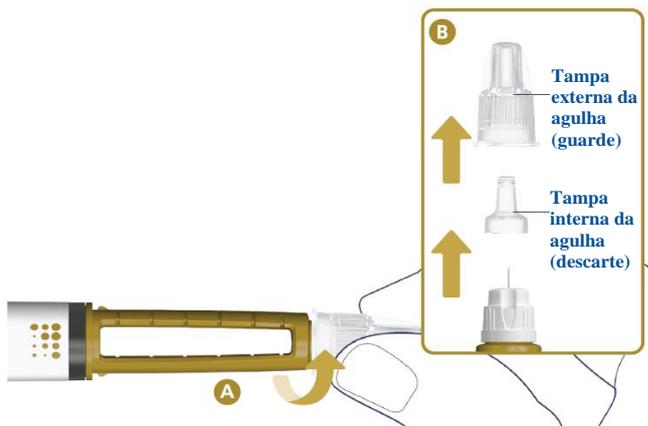
2 Acople uma agulha nova

Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.

- Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. Veja a figura **A**.
- Retire a tampa externa da agulha (tampa maior) e guarde-a. Veja a figura **B**.
- Retire a tampa interna da agulha (tampa menor) e descarte-a. Veja a figura **B**.

Nunca use uma agulha torta ou danificada.

Utilize somente agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se você usar agulhas maiores que 4 mm, converse com seu médico ou enfermeiro sobre como aplicar.

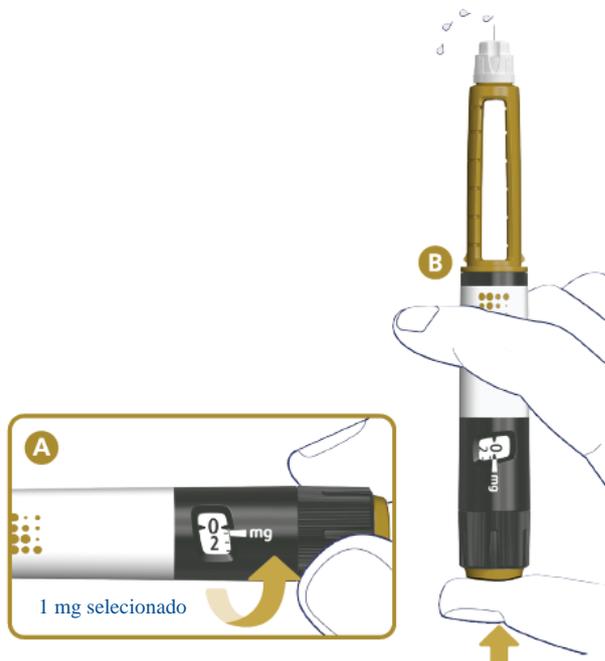


3 Teste o fluxo

Uma gota de Alhemo® pode aparecer na ponta da agulha, mas você ainda deve testar o fluxo de Alhemo® antes de **cada aplicação** para evitar erros de dose:

- a. Gire o seletor de dose para uma marcação, para selecionar 1 mg. Veja a figura **A** abaixo. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
- b. Pressione o botão de aplicação. Veja a figura **B**.
- c. Observe um fluxo de Alhemo® saindo da ponta da agulha. Veja a figura **B**.

Se nenhum fluxo aparecer, vá para o item “**Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo**” desta Instrução de Uso.



4 Selecione a sua dose

Gire o seletor de dose para selecionar a dose prescrita pelo seu médico.

Confirme que você selecionou a dose correta.

Você pode ajustar sua dose girando o seletor de dose em qualquer direção.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa. Para obter mais informações, consulte a etapa 6.

O sistema de aplicação contém 300 mg de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 80 mg em uma aplicação.



5 Injete sua dose

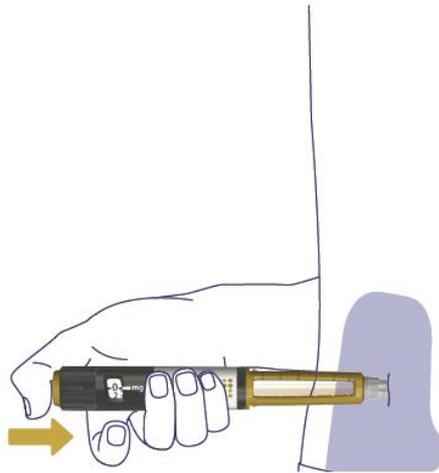
Leia as etapas de “a” a “e” antes de começar a aplicação.

Isso serve para garantir que você receba sua dose completa.

- Escolha o local da aplicação. Consulte **“Em que local do corpo devo aplicar minha dose?”**
- Insira a agulha diretamente na região da barriga (abdômen) ou coxa em um ângulo de 90°.
- Mantenha pressionado o botão de aplicação para baixo até que o contador de dose retorne para **“0”**.

- d. Enquanto a agulha ainda estiver em sua pele, **conte lentamente até seis, após o contador de doses ter retornado para “0”**.
- e. Com o botão de aplicação ainda pressionado, retire a agulha da sua pele.

O sistema de aplicação faz cliques durante a dosagem. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses retornar para “0”.



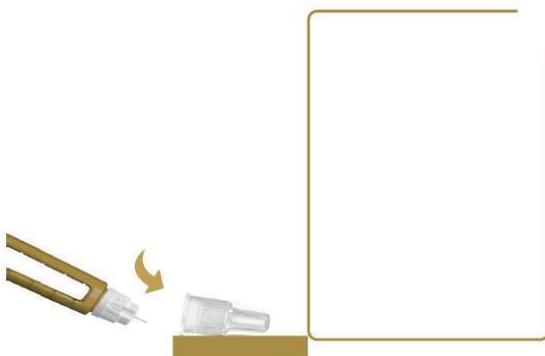
6 Remova a agulha

Retire a agulha do sistema de aplicação após cada injeção, levando a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha (tampa maior), sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo. Desrosque a agulha.

Não toque na parte de trás da agulha.

Descarte a agulha conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.



Você precisa de uma dose maior do que a que você pode selecionar?

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa. Repita as etapas de 1 a 6 até você receber sua dose completa. Quando você tiver recebido sua dose completa, vá para a etapa 7.

- Use uma agulha nova em cada aplicação.
- Teste o fluxo de Alhemo® antes de cada aplicação.

- Calcule com precisão quanto injetar em cada aplicação para receber sua dose completa.

7 Após aplicar sua dose

Recoloque a tampa no sistema de aplicação para proteger Alhemo® da luz.

Agora, seu sistema de aplicação está pronto para ser armazenado até que você precise dele novamente.

Depois do primeiro uso, não use seu sistema de aplicação após 28 dias.



Quanto Alhemo® sobrou no sistema de aplicação?

A escala mostra aproximadamente quanto Alhemo® resta no sistema de aplicação.



Se você quiser ver com mais precisão quanto Alhemo® resta no seu sistema de aplicação, gire o seletor de dose até ele parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas restantes no sistema de aplicação. O número mostrado no contador de doses é o número de miligramas restantes no seu sistema de aplicação.

Se o contador de doses mostrar 80, há 80 mg ou mais restantes no sistema de aplicação. O exemplo abaixo mostra 34 mg de Alhemo® restantes no sistema de aplicação.



Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo (etapa 3)

- Se nenhum fluxo aparecer, repita a etapa 3 até seis vezes até que você veja um fluxo.
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo, prepare uma nova agulha (etapa 2) e teste novamente (etapa 3).
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo depois de usar uma agulha nova, não use o sistema de aplicação. Descarte e use um novo sistema de aplicação.

Armazenamento

Consulte na bula o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Cuide bem do seu sistema de aplicação

Manuseie seu sistema de aplicação com cuidado. O descuido ou uso indevido pode causar imprecisão na dose. Se isto acontecer, você poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.

Não lave, mergulhe em água, nem lubrifique o sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

Descarte dos sistemas de aplicação, agulhas e material de embalagem

Quando seu sistema de aplicação estiver vazio, você deve descartá-lo de acordo com as orientações do item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Você não pode recarregar seu sistema de aplicação.

Para reduzir o risco de se ferir com a agulha, descarte as agulhas usadas imediatamente conforme o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Alhemo® concizumabe

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alhemo®
concizumabe

APRESENTAÇÕES

Alhemo® está disponível nas seguintes apresentações:

Alhemo® 15 mg/1,5 mL (10 mg/mL): Solução injetável de concizumabe 15 mg/1,5 mL (10 mg/mL) em 1 sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável). O rótulo e o botão de aplicação são de cor azul.

Alhemo® 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL): Solução injetável de concizumabe 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) em 1 sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável). O rótulo e o botão de aplicação são de cor marrom.

Alhemo® 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL): Solução injetável de concizumabe 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL) em 1 sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável). O rótulo e o botão de aplicação são de cor dourada.

Alhemo® 300 mg/3 mL (100 mg/mL): Solução injetável de concizumabe 300 mg/3 mL (100 mg/mL) em 1 sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável). O rótulo e o botão de aplicação são de cor dourada.

As agulhas para injeção não estão incluídas.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável de Alhemo® 15 mg/1,5 mL contém:

concizumabe.....10 mg

Cada sistema de aplicação preenchido contém 15 mg de concizumabe em 1,5 mL de solução injetável.

Cada mL de solução injetável Alhemo® 60 mg/1,5 mL contém:

concizumabe.....40 mg

Cada sistema de aplicação preenchido contém 60 mg de concizumabe em 1,5 mL de solução injetável.

Cada mL de solução injetável Alhemo® 150 mg/1,5 mL contém:

concizumabe.....100 mg

Cada sistema de aplicação preenchido contém 150 mg de concizumabe em 1,5 mL de solução injetável.

Cada mL de solução injetável Alhemo® 300 mg/3 mL contém:

concizumabe.....100 mg

Cada sistema de aplicação preenchido contém 300 mg de concizumabe em 3,0 mL de solução injetável.

Excipientes: cloridrato de arginina, histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sódio (para ajuste de pH), água para injetáveis.

Concizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alhemo® é indicado para profilaxia de rotina de sangramentos em pacientes com:

- hemofilia A (deficiência do fator VIII congênita) com inibidores do FVIII ≥ 12 anos de idade.
- hemofilia B (deficiência do fator IX congênita) com inibidores do FIX ≥ 12 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hemofilia A e B com inibidores (HAwI e HBwI) em pacientes com 12 anos de idade ou mais (NN7415-4311)¹

O estudo NN7415-4311 foi um estudo clínico de fase 3 multinacional, multicêntrico, aberto, para investigar a eficácia e a segurança de Alhemo® para a profilaxia de episódios de sangramento em 91 participantes adultos (58 HAwI e 33 HBwI) e 42 participantes adolescentes (22 HAwI e 20 HBwI) do sexo masculino com hemofilia A ou B com inibidores.

O estudo foi composto por quatro grupos, incluindo dois grupos não randomizados:

- Grupos 1 e 2: 52 participantes, previamente tratados sob demanda, foram randomizados para nenhuma profilaxia (grupo 1: tratamento sob demanda com agentes de *bypass*) ou profilaxia com Alhemo® (grupo 2), com ≥ 6 sangramentos tratados nas últimas 24 semanas ou ≥ 12 sangramentos tratados nas últimas 52 semanas antes da triagem, ou aqueles transferidos do NN7415-4322.
- Grupos 3 e 4: 81 participantes adicionais (53 HAwI e 28 HBwI) tratados com Alhemo® para profilaxia.

Os participantes tinham idade ≥ 12 anos e peso corporal > 25 kg, com hemofilia congênita A ou B de qualquer gravidade, com histórico documentado de inibidor (≥ 0,6 BU), que receberam prescrição ou necessitavam de tratamento com agentes de *bypass* nas últimas 24 semanas antes da triagem. Os pacientes receberam um regime posológico de acordo com as recomendações da bula.

O objetivo principal do estudo foi comparar o efeito da profilaxia com concizumabe com a ausência de profilaxia (tratamento sob demanda com agentes de *bypass*) na redução do número de episódios hemorrágicos em pacientes adultos e adolescentes com hemofilia A ou B com inibidores (ver tabela 1). Usando um modelo binomial negativo, a proporção das taxas de sangramento anualizadas (ABR, do inglês *annualised bleeding rates*) foi estimada em 0,14 ($p < 0,001$), correspondendo a uma redução na ABR de 86% para participantes em profilaxia com Alhemo® em comparação com nenhuma profilaxia. Uma análise adicional incluindo todas as informações disponíveis seguindo o princípio ITT (do inglês “*Intention-to-treat*”) mostra uma relação ABR estimada de 0,20 (IC 95% [0,09;0,45], $p < 0,001$).

Adicionalmente, foi calculado o número de pacientes com zero sangramento.

As ABRs medianas e o número de participantes com zero sangramento são mostrados na Tabela 1.

A eficácia também foi avaliada quando todos os participantes dos grupos 2, 3 e 4 concluíram pelo menos 56 semanas de tratamento, e os resultados foram consistentes com o apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Taxa de sangramento anualizada com a profilaxia com Alhemo® versus nenhuma profilaxia em participantes com hemofilia A com inibidores e hemofilia B com inibidores ≥ 12 anos de idade (NN7415-4311, grupos 1 e 2)

	HAwI e HBwI profilaxia com concizumabe N=33	HAwI e HBwI sem profilaxia N=19	Proporção taxas ABR [95% IC]
Sangramentos espontâneos e traumáticos tratados			
Média estimada ABR [95% IC]	2,1	14,8	0,14

	HAwI e HBwI profilaxia com concizumabe N=33	HAwI e HBwI sem profilaxia N=19	Proporção taxas ABR [95% IC]
	[1,32; 3,46]	[8,96; 24,35]	[0,07; 0,29] p < 0,001
Mediana (Min; Máx) ABR	0,00 (0,0; 66,4)	9,76 (0,0; 94,7)	
# pacientes com 0 sangramentos que completaram 24 semanas de tratamento (%)	17 (51,5%)	1 (5,3%)	
# pacientes com 0 sangramentos que não completaram 24 semanas de tratamento (%)	4 (12,1%)	1 (5,3%)	
Sangramentos articulares tratados			
Média estimada ABR [95% IC]	1,7 [1,00; 2,97]	11,4 [6,60; 19,68]	0,15 [0,07; 0,32]
Sangramentos articulares alvo tratados			
Média estimada ABR [95% IC]	1,4 [0,40; 4,80]	6,8 [2,00; 22,87]	0,21 [0,04; 1,17]
Sangramentos tratados e não tratados			
Média estimada ABR [95% IC]	5,2 [3,43; 8,02]	15,8 [9,59; 26,10]	0,33 [0,17; 0,64]

- Número de: HAwI – Hemofilia A com inibidores; HBwI – Hemofilia B com inibidores; ABR – Taxa de sangramento anualizada; As definições de sangramento estavam de acordo com os critérios da Federação Mundial de Hemofilia (World Federation of Haemophilia).

A eficácia foi avaliada em participantes com hemofilia A e B com inibidores quando todos os participantes nos braços 1 e 2 tinham completado a parte principal do estudo (pelo menos 24 ou pelo menos 32 semanas, respetivamente), comparando o número de episódios hemorrágicos tratados entre profilaxia com concizumabe (grupo 2) e nenhuma profilaxia (grupo 1).

As médias estimadas de ABR e as proporções de ABR associadas são baseadas em uma regressão binomial negativa com o número de sangramentos do paciente analisado em função do regime de tratamento randomizado, tipo de hemofilia (HAwI ou HBwI) e frequência de sangramento (< 9 ou ≥ 9 episódios de sangramento durante últimas 24 semanas antes da triagem) e o logaritmo da duração do período de observação incluído como compensação no modelo. Os ABRs médios estimados são estimativas marginais baseadas na distribuição de covariáveis presentes na população do estudo. O modelo é baseado em todos os participantes randomizados e leva em conta o uso de terapia auxiliar. O modelo estatístico para os sangramentos nas articulações alvo tratadas é ajustado apenas para os participantes que apresentam articulações alvo no início do estudo.

Valores laboratoriais aumentados de dímero D de fibrina e fragmento de protrombina 1.2

Níveis aumentados de dímero D de fibrina e fragmento 1.2 foram relatados nos estudos de doses múltiplas. A concentração plasmática de concizumabe está positivamente correlacionada com o dímero D de fibrina e fragmentos de protrombina 1.2, indicando efeito hemostático de concizumabe.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas no fibrinogênio, antitrombina e plaquetas.

Tratamento de novos episódios de sangramento em estudos clínicos

Ao usar o regime de dosagem de Alhemo® e a orientação para novos episódios de sangramento, conforme descrito no item “8. Posologia e Modo de Usar”, os sangramentos foram tratados com eficácia e segurança sem que fossem observados eventos tromboembólicos. A segurança e eficácia do uso concomitante do regime de dosagem profilática de concizumabe e tratamento de sangramento de escape foram confirmadas no estudo NN7415-4311. Um total de 408 episódios hemorrágicos foram tratados com rFVIIa (maioria) e CCPa (≥ 56 semanas para grupos de tratamento com concizumabe).

Imunogenicidade

Durante os períodos de tratamento nos estudos NN7415-4159 (11 semanas), NN7415-4310 e NN7415-4255 (≥ 76 semanas), NN7415-4311 (≥ 56 semanas para grupos de tratamento com concizumabe) e NN7415-4307 (≥ 32 semanas para os grupos de tratamento com concizumabe), 68 dos 320 participantes tratados com concizumabe (21,3%) tiveram resultados positivos para anticorpos anti-concizumabe, dos quais 17 participantes (5,3%) tiveram resultados positivos para anticorpos neutralizantes in vitro. Em 1 (1,5%) dos 68 participantes com resultados positivos para anticorpos anti-concizumabe, os anticorpos neutralizantes in vitro ocorreram concomitantemente com o restabelecimento dos níveis de TFPI livre. Nos 67 participantes restantes (98,5%), não foi identificado nenhum efeito clinicamente significativo dos anticorpos na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia do concizumabe.

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)

Os estudos clínicos não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se o perfil geral de risco-benefício de Alhemo® é favorável nesses pacientes.

Referências bibliográficas:

1. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors (explorer7).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Concizumabe é um anticorpo inibidor da via do fator anti-tecido (anti-TFPI). O TFPI (do inglês, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) é um inibidor do fator Xa (FXa). A ligação do concizumabe ao TFPI impede a inibição do FXa pelo TFPI. O aumento da atividade do FXa prolonga a fase de iniciação da coagulação e permite a geração de trombina suficiente para uma hemostasia eficaz. O concizumabe age independentemente do FVIII e FIX.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo NN7415-4311, a média do TFPI livre (TFPI plasmático não ligado ao concizumabe) para participantes em profilaxia com concizumabe diminuiu 87% em 24 horas após a administração de uma dose de ataque de concizumabe e se manteve estável ao longo do tempo. O concizumabe restabeleceu a capacidade de geração de trombina refletida como pico médio de trombina dentro da faixa de plasma normal, e 94% dos participantes apresentaram picos de trombina dentro da faixa de plasma normal (26 – 147 nM) na semana 56. Transitariamente, foram relatados níveis de pico de trombina moderadamente elevados em 37,6% dos participantes, sem preocupações de segurança associadas.

Propriedades farmacocinéticas

Estudos farmacocinéticos demonstraram que a exposição sistêmica ao concizumabe, conforme medida pela AUC e $C_{\text{máx}}$, aumentou com o aumento da dose de maneira superior a proporcional à dose. Esse comportamento farmacocinético não linear é causado pela distribuição do fármaco mediada pelo alvo (TMDD, do inglês *Target-Mediated Drug Disposition*) que ocorre quando o concizumabe se liga ao TFPI ancorado em células endoteliais, com a subsequente eliminação do complexo fármaco-alvo. Esse processo é saturável, e a extensão da eliminação do concizumabe por TMDD é determinada pela quantidade de TFPI ancorado em células endoteliais. Isso resulta em uma eliminação rápida/depuração alta em concentrações baixas de concizumabe (nas quais a via não linear é dominante) e em uma eliminação mais lenta/depuração mais baixa em concentrações mais elevadas de concizumabe (nas quais a via linear é dominante).

A exposição ao concizumabe foi semelhante entre participantes com hemofilia A e B com inibidores.

A média geométrica das concentrações de concizumabe em estado de equilíbrio na semana 24 é mostrada na Tabela 2. As concentrações plasmáticas pré-dose (mínimas) permaneceram estáveis ao longo de 56 semanas de tratamento.

Tabela 2. Concentrações de concizumabe em estado de equilíbrio durante o intervalo de administração de 24 horas na semana 24 (NN7415-4311)

Parâmetros	Todas as doses de manutenção N = 99*
C _{máx,ss} (ng/mL), média geométrica (CV)	1.167,1 (1,3)
C _{mín,ss} (ng/mL), média geométrica (CV)	665,4 (2,2)
Razão C _{máx} / C _{mín} , média (DP)	2,2 (5,2)

C_{máx,ss} = concentração plasmática máxima em estado de equilíbrio.

C_{mín,ss} = concentração plasmática pré-dose (mínima) em estado de equilíbrio.

*em regime de dosagem de concizumabe.

Absorção

Após a administração de uma dose única subcutânea de 0,05 a 3 mg/kg de concizumabe em participantes saudáveis e com hemofilia, o tempo até a concentração plasmática máxima (t_{máx}) de concizumabe ficou na faixa de 8 horas a 99 horas (4,1 dias).

Biotransformação

O concizumabe é um anticorpo e, como outras proteínas grandes, ele é catabolizado principalmente pela proteólise lisossômica em aminoácidos, que são subsequentemente excretados ou reutilizados pelo corpo. Espera-se que o concizumabe siga essa via catabólica tanto para a via de eliminação não linear por meio do TMDD, quanto para a via de eliminação linear por meio da ligação ao receptor Fc, que é comum para anticorpos.

Eliminação

As vias linear e não linear contribuem para a eliminação do concizumabe. Uma meia-vida terminal em participantes saudáveis e com hemofilia que receberam uma dose única subcutânea de 0,25 a 3 mg/kg foi medida no intervalo de 39 horas (1,6 dias) a 195 horas (8,1 dias). Em níveis de estado de equilíbrio, em que a eliminação linear se torna dominante, a meia-vida total pode ser mais longa.

Populações especiais

- Idade

A idade não teve nenhum efeito sobre a exposição do concizumabe em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores. A população do estudo estava dentro da faixa de 12 a 61 anos de idade.

- Comprometimento renal

Dados limitados sobre comprometimento renal estão disponíveis. Dos 112 participantes tratados com o regime de dosagem de concizumabe no NN7415-4311, quatro participantes possuíam comprometimento renal leve (TFGe entre 60 e 90 mL/min/1,73 m²) e um paciente possuía comprometimento renal moderado (TFGe entre 30 e 60 mL/min/1,73 m²) no momento da administração da dose de ataque. Não foi observado nenhum impacto sobre a exposição do concizumabe. Nenhum dado sobre comprometimento renal grave está disponível.

- Comprometimento hepático

Dados limitados ou nenhum dado sobre comprometimento hepático está disponível. Dos 112 participantes tratados com o regime de dosagem de concizumabe no NN7415-4311, quatro participantes possuíam enzimas hepáticas elevadas (ALT ou AST ≥ 1,5 x LSN) no momento da administração da dose de ataque. Não foi observado nenhum impacto sobre a exposição do concizumabe.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelam nenhum risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicologia de doses repetidas.

A formação de trombos mediada pela farmacologia foi observada em um estudo de toxicologia de 52 semanas em macacos *cynomolgus* em doses subcutâneas ≥ 1 mg/kg/dia (correspondendo a 300 vezes a exposição humana com base na AUC_{0-24 h}).

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico do concizumabe, nem estudos para determinar os efeitos do concizumabe sobre a genotoxicidade.

Fertilidade

Em um estudo de toxicidade de 26 semanas em macacos *cynomolgus* machos e fêmeas sexualmente maduros, realizado com doses subcutâneas de até 9 mg/kg/dia (correspondendo a 3.400 vezes a exposição humana, com base na AUC_{0-24h}), o concizumabe não afetou a fertilidade (tamanho do testículo, a funcionalidade dos espermatozoides, nem duração do ciclo menstrual) e não causou nenhuma alteração nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos.

Teratogenicidade

Não há dados disponíveis com relação aos possíveis efeitos colaterais do concizumabe no desenvolvimento embrionário fetal.

Interação medicamentosa

Em um estudo de toxicidade de 28 dias de interação medicamentosa em macacos *cynomolgus* com administração diária de 1 mg/kg de concizumabe para atingir o estado de equilíbrio, três doses intravenosas consecutivas de até 1 mg/kg de rFVIIa foram administradas com intervalos de duas horas aos animais que receberam concizumabe. Não foram observadas reações adversas em uma exposição ao concizumabe correspondendo a 200 vezes a exposição humana, com base na AUC_{0-24h}.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em “Composição”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgica ocorreram com concizumabe nas semanas iniciais de tratamento, incluindo hospitalização e descontinuação permanente do tratamento. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações de hipersensibilidade aguda.

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, o paciente deve ser aconselhado a descontinuar o uso de Alhemo® e entrar em contato com o médico que deve garantir o tratamento adequado.

Indução de imunotolerância (ITI)

A segurança e a eficácia do uso concomitante de concizumabe em pacientes recebendo indução de tolerância imune (ITI), uma estratégia de dessensibilização para erradicação dos inibidores, não foi estabelecida. Não há dados disponíveis. Deve ser realizada uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos se for considerada a continuação ou início de concizumabe durante a ITI.

Uso em pacientes com inibidores de baixa resposta

A segurança no uso de altas doses de fator IX (como aquelas usadas na indução de imunotolerância ou no tratamento de sangramentos em pacientes com inibidores de baixa resposta) em pacientes recebendo profilaxia com concizumabe não foi estabelecida.

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-concizumabe, observado em alguns pacientes, não levou à perda de eficácia (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). No entanto, os pacientes com sinais clínicos de perda de eficácia (por exemplo, aumento de novos episódios de sangramento) devem ser avaliados quanto a etiologia e outras opções terapêuticas devem ser consideradas se houver suspeita de anticorpos neutralizantes anti-concizumabe.

Eventos tromboembólicos

Foram notificados casos de eventos tromboembólicos arteriais e venosos não fatais nos estudos clínicos de concizumabe. Estes casos ocorreram em pacientes com múltiplos fatores de risco, incluindo doses elevadas ou frequentes de tratamento para novos sangramentos (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Os pacientes tratados com concizumabe devem ser informados e monitorados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de eventos tromboembólicos. Em caso de suspeita de eventos tromboembólicos, Alhemo® deve ser descontinuado e investigações adicionais bem como tratamento médico adequado devem ser iniciados. Deve ser cuidadosamente ponderado se o potencial benefício do tratamento com Alhemo® supera o potencial risco em pacientes considerados de alto risco para eventos tromboembólicos. Essa consideração deve ser reavaliada periodicamente.

Em condições nas quais o fator tecidual é super expresso (por exemplo, doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento, câncer ou septicemia), pode haver risco de eventos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada (CID). Nestas situações, o potencial benefício do tratamento com concizumabe deve ser ponderado em relação ao risco destas complicações.

Efeitos do concizumabe nos exames de coagulação

A terapia com concizumabe não produz alterações clinicamente significativas nas medidas padrão de coagulação, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o tempo de protrombina (TP).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, o que significa que ele é essencialmente “livre de sódio”.

Polissorbato

Este medicamento contém 0,25 mg de polissorbato 80 em cada mL. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Gravidez, lactação e fertilidade

Mulheres férteis e contracepção em homens e mulheres

Mulheres férteis em tratamento com concizumabe devem fazer uso de método contraceptivo altamente eficaz durante todo o tratamento com concizumabe e por até sete semanas após o término do tratamento. Os benefícios e riscos tromboembólicos do método contraceptivo usado devem ser avaliados pelo médico responsável pelo tratamento.

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de concizumabe em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com concizumabe. Não se sabe se concizumabe pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Concizumabe só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe superar o potencial risco para o feto.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento médico ou do cirurgião-dentista.

Não se sabe se concizumabe é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para concentrações baixas pouco depois; conseqüentemente, não pode ser excluído um risco para o lactente amamentado durante este curto período. Entretanto, concizumabe pode ser utilizado durante a amamentação se clinicamente necessário.

Fertilidade

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à fertilidade, vide item “3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos”. Não há dados disponíveis sobre fertilidade em humanos. Sendo assim, o efeito de concizumabe sobre a fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Alhemo® não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção: Contém sacarose. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos clínicos de interação medicamentosa. Um estudo de toxicidade de interação medicamentosa com rFVIIa em macacos *cynomolgus* tratados com concizumabe foi conduzido. Nenhum sinal de trombose ou outros achados adversos foram observados em macacos com a coagulação normal ao receberem três doses consecutivas de até 1 mg/kg de rFVIIa adicionais ao concizumabe em estado de equilíbrio (vide item “3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos”).

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e *ex vivo* foram realizados com rFVIIa, CCPa (concentrado de complexo protrombínico ativado), rFVIII ou rFIX no sangue de pacientes com hemofilia que estavam recebendo tratamento profilático com concizumabe. Esses estudos não sugeriram interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Para obter orientações sobre o uso de agentes de *bypass* no tratamento de novos episódios de sangramento em pacientes em profilaxia com concizumabe, vide item “8. Posologia e Modo de Usar”.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Alhemo® 15 mg/1,5 mL, 60 mg/1,5 mL e 150 mg/1,5 mL tem validade de 36 meses.

Alhemo® 300 mg/3 mL tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes do primeiro uso

Alhemo® deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C).

Manter distante do congelador ou de qualquer sistema de congelamento. Não congelar.

Após o primeiro uso

Alhemo® deve ser armazenado por até 28 dias (quatro semanas) em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) ou em geladeira (de 2 °C a 8 °C).

Manter distante do congelador ou de qualquer sistema de congelamento. Não congelar.

A estabilidade em uso química e física durante a utilização foi demonstrada durante 28 dias a 30 °C ou em geladeira. Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o produto pode ser armazenado por um período máximo de 28 dias a 30 °C ou em geladeira. Outros períodos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Alhemo® deve ser protegido do calor e da luz e não deve ser armazenado sob luz solar direta. Armazenar o sistema de aplicação tampado, para proteger a solução da luz, e sem a agulha acoplada. Isso garante uma dosagem precisa e previne contaminação, infecção e vazamento.

Alhemo® é uma solução injetável, límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarela, praticamente livre de partículas visíveis, mas podendo apresentar partículas translúcidas a brancas de proteína que são aceitáveis. Não usar se o medicamento estiver com coloração alterada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de hemofilia e/ou distúrbios de sangramento. O tratamento deve ser iniciado em um estado sem sangramento.

O tratamento com rFVIIa deve ser descontinuado pelo menos 12 horas antes do início da terapia com Alhemo® e o tratamento com CCPa deve ser descontinuado pelo menos 48 horas antes.

O regime de dosagem recomendado é:

- Dia 1: uma dose de ataque de 1 mg/kg uma única vez.
- Dia 2 e até a definição da dose de manutenção individual (veja tabela abaixo): uma dose de 0,20 mg/kg uma vez ao dia.
- Quatro semanas após o início do tratamento: medição da concentração plasmática de concizumabe antes da administração da próxima dose programada. A medição deve ser realizada usando o teste de diagnóstico ConcizuTrace™. O teste não é fornecido juntamente com Alhemo®.
- Quando o resultado da concentração plasmática de concizumabe estiver disponível: a dose de manutenção individual é definida uma vez com base na concentração plasmática do concizumabe, conforme indicado abaixo na Tabela 33.

Tabela 3. Dose de manutenção individual baseada na concentração plasmática de concizumabe

Concentração plasmática de concizumabe	Dose diária única de Alhemo®
< 200 ng/mL	0,25 mg/kg
200 – 4.000 ng/mL	0,20 mg/kg
> 4.000 ng/mL	0,15 mg/kg

ConcizuTrace™: O teste diagnóstico deverá ser solicitado pelo profissional da saúde, criando um login no portal da Randox Brasil Ltda. O kit de coleta será enviado ao endereço informado do profissional da saúde junto com instruções adicionais sobre a coleta e a logística das amostras. O profissional da saúde receberá um e-mail avisando que o resultado do teste está disponível no portal.

A definição da dose de manutenção individual deve ser realizada assim que possível (após o resultado do teste da concentração plasmática de concizumabe estar disponível) e recomenda-se que seja feita em no máximo até 8 semanas após o início do tratamento. Medições adicionais da concentração plasmática de concizumabe podem ser realizadas após 8 semanas com a mesma dose de manutenção, de acordo com a condição médica do paciente. Por exemplo, isto deve ser considerado se um paciente apresentar um aumento da frequência de sangramentos, uma grande alteração no peso corporal, tiver perdido doses antes da definição da dose de manutenção ou adquirir uma comorbidade, o que pode levar a um aumento no risco tromboembólico global.

Como a dose de concizumabe é calculada por peso corporal (mg/kg), é importante recalculá-la quando o peso corporal mudar.

Cálculo da dose

A dose (em mg) é calculada da seguinte forma:

Peso corporal do paciente (kg) x dose (1; 0,15; 0,20 ou 0,25 mg/kg) = quantidade total (mg) de Alhemo® a ser administrada.

A dose é selecionada no sistema de aplicação em diferentes incrementos de dose conforme a apresentação:

- Alhemo® 15 mg/1,5 mL – botão azul: incrementos de 0,1 mg
- Alhemo® 60 mg/1,5 mL – botão marrom: incrementos de 0,4 mg
- Alhemo® 150 mg/1,5 mL e 300 mg/3 mL – botão dourado: incrementos de 1,0 mg

A dose calculada é arredondada para a dose injetável mais próxima na caneta. O médico ou enfermeiro deve auxiliar o paciente a identificar a dose correta a ser administrada no sistema de aplicação. Idealmente, os pacientes devem receber na prescrição a caneta adequada em que possa administrar a dose de manutenção diária necessária em uma injeção. A dose injetável mais próxima pode ser identificada girando o seletor de dose da caneta ou pode ser calculada da seguinte forma:

- 1) Divida a dose total em mg pela dose por incremento;
- 2) Arredonde para o número inteiro mais próximo;
- 3) Multiplique pela dose por incremento.

Exemplos:

- Paciente com peso corporal de 42 kg, utilizando dose de manutenção de 0,15 mg/kg.

Dia 1 usando uma dose de ataque de 1 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 42 \text{ mg}$ de concizumabe

Dia 2 e até a definição da dose de manutenção individual utilizando uma dose de 0,20 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 8,4 \text{ mg}$ de concizumabe

Dose de manutenção:

- $42 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} = 6,3 \text{ mg}$ de concizumabe

O paciente deve receber 6,3 mg de concizumabe com uma caneta de 60 mg/1,5 mL para fornecer a duração mais longa da caneta (dias) para o peso corporal deste paciente.

Para identificar a dose injetável mais próxima:

- $6,3 \text{ mg} \text{ dividido por } 0,4 \text{ mg/incremento} = 15,75 \text{ incrementos}$
- Os incrementos de 15,75 são arredondados para 16 incrementos
- $16 \text{ multiplicado por } 0,4 \text{ mg/incremento} = 6,4 \text{ mg}$

6,4 mg é uma dose que pode ser marcada na caneta de 60 mg/1,5 mL e é a dose injetável mais próxima de 6,3 mg.

- Paciente com peso corporal de 67 kg, utilizando dose de manutenção de 0,20 mg/kg.

Dia 1, usando uma dose de ataque de 1 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 67 \text{ mg}$ de concizumabe

Dia 2 e até a definição da dose de manutenção individual utilizando uma dose de 0,20 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$ de concizumabe

Dose de manutenção:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$ de concizumabe

O paciente deve receber 13,4 mg de concizumabe com uma caneta de 300 mg/3 mL para fornecer a duração mais longa da caneta (dias) para o peso corporal deste paciente.

Para identificar a dose injetável mais próxima:

- $13,4 \text{ mg}$ dividido por $1,0 \text{ mg/incremento} = 13,4$ incrementos
- 13,4 incrementos são arredondados para 13 incrementos
- 13 incrementos multiplicados por $1,0 \text{ mg/incremento} = 13,0 \text{ mg}$

13,0 mg é uma dose que pode ser ajustada na caneta de 300 mg/3 mL e é a dose injetável mais próxima de 13,4 mg.

Escolha da concentração e do volume do produto

Com base nas características técnicas, os sistemas de aplicação de Alhemo® podem acomodar as seguintes faixas de peso corporal:

Para pacientes recebendo uma dose diária de 0,15 mg/kg de peso corporal

Concentração do produto	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por aplicação
15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)	5 a 53 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)	19 a 213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)	≥ 47 kg	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL (100 mg/mL)	≥ 73 kg	1,0 mg	80 mg

Para pacientes recebendo uma dose diária de 0,20 mg/kg de peso corporal

Concentração do produto	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por aplicação
15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)	4 a 40 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)	14 a 160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)	≥ 35 kg	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL (100 mg/mL)	≥ 55 kg	1,0 mg	80 mg

Para pacientes recebendo uma dose diária de 0,25 mg/kg de peso corporal

Concentração do produto	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por aplicação
15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)	3 a 32 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)	11 a 128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)	≥ 28 kg	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL (100 mg/mL)	≥ 44 kg	1,0 mg	80 mg

Se mais de uma caneta de Alhemo® for relevante com base nas faixas de peso corporal, deverá ser escolhida a caneta com maior concentração de produto. A caneta de dosagem mais elevada contém mais doses que podem ser administradas, permitindo que a caneta seja utilizada durante mais dias.

Duração do tratamento

Alhemo® destina-se ao tratamento profilático de longo prazo.

Dose perdida

Alhemo® pode ser administrado a qualquer hora do dia.

É importante que cada paciente cumpra a sua dosagem diária. A adesão é particularmente importante durante as 4 semanas iniciais para garantir que uma dose de manutenção correta seja adequadamente estabelecida com base na concentração plasmática de concizumabe na semana 4.

- Pacientes que perderam doses na fase inicial, antes da dose de manutenção ter sido estabelecida:
Devem retomar o tratamento assim que possível na dose inicial diária de 0,2 mg/kg e informar o médico.

- Doses perdidas após a dose de manutenção ter sido estabelecida:

As seguintes diretrizes de dosagem devem ser aplicadas SOMENTE quando um paciente se esqueceu ou negligenciou a administração da dose de manutenção uma vez ao dia:

- 1 dose diária esquecida: o paciente deve retomar a dose diária de manutenção sem dose adicional.
- 2 a 6 doses diárias consecutivas esquecidas: o paciente deve tomar a dose diária duas vezes (em duas injeções separadas, cada uma correspondendo a uma dose diária) e depois continuar a tomar a dose diária de manutenção no dia seguinte.
- 7 ou mais doses diárias consecutivas esquecidas: O paciente deve contatar imediatamente o seu médico. O paciente pode precisar receber uma nova dose de ataque antes de continuar com a dose de manutenção diária no dia seguinte, após consideração cuidadosa do quadro clínico.

Em caso de dúvida, o paciente deve entrar em contato com seu médico ou profissional de saúde.

Tratamento de novos episódios de sangramento

Nenhum ajuste de dose deve ser feito no caso de novos episódios de sangramento.

Os médicos devem discutir com o paciente e/ou cuidador sobre a dose e o esquema posológico de agentes de *bypass*, se necessário, enquanto estiverem em profilaxia com Alhemo®.

O tratamento com agentes de *bypass* (por exemplo, rFVIIa ou CCPa) pode ser adotado para novos episódios de sangramento, e a dose e a duração dependerão da localização e gravidade do sangramento.

Para sangramentos leves e moderados que exigem tratamento adicional com agentes de *bypass* (por exemplo, rFVIIa ou CCPa), recomenda-se a menor dose e o menor intervalo de dose conforme posologia descrita em bula aprovada. Além disso, para CCPa, recomenda-se uma dose máxima de 100 U/kg de peso corporal em até 24 horas.

Para sangramentos graves, recomenda-se seguir o esquema posológico fornecido na bula aprovada para o produto específico com base no julgamento clínico.

Tratamento no cenário perioperatório

Nenhum ajuste de dose é necessário em caso de cirurgias de pequeno porte.

Antes de cirurgias de grande porte, consulte um médico com experiência no tratamento de hemofilia e/ou distúrbios de sangramento. Como há experiência limitada no uso de concizumabe em cirurgias de grande porte, geralmente recomenda-se pausar o tratamento com concizumabe pelo menos 4 dias antes de cirurgia eletiva de grande porte.

A terapia com concizumabe pode ser retomada em 10-14 dias após a cirurgia na mesma dose de manutenção sem nova dose de ataque, considerando o quadro clínico geral do paciente.

Os critérios para cirurgia de grande porte são: qualquer procedimento operatório invasivo que requeira ≥ 3 doses de terapia de bypass e/ou onde ocorra um ou mais dos seguintes:

- Uma cavidade corporal é adentrada;
- Uma barreira mesenquimal (por exemplo, pleura, peritônio ou dura-máter) é atravessada;
- Um plano fascial é aberto;
- Um órgão é removido;
- A anatomia normal está alterada pela operação.

Populações especiais

- Crianças e adolescentes

A eficácia e a segurança de Alhemo® em crianças < 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- Pessoas idosas

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes ≥ 65 anos de idade. Não existem dados disponíveis em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos (vide item “3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

- Comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes com comprometimento renal, vide item “3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”. Dados limitados ou inexistentes estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave.

- Comprometimento hepático

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes com comprometimento hepático, vide item “3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”. Dados limitados ou inexistentes estão disponíveis em pacientes com insuficiência hepática.

Método de administração

Alhemo® destina-se apenas ao uso subcutâneo.

Alhemo® é fornecido em um sistema de aplicação preenchido e pronto para a administração.

Alhemo® deve ser administrado diariamente, a qualquer momento do dia, não necessariamente no mesmo horário todos os dias. Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Para informações sobre o descarte correto de agulhas vide item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento”.

Alhemo® foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se agulhas maiores de 4 mm forem usadas, devem ser utilizadas técnicas de injeção que minimizem o risco de uma injeção intramuscular (por exemplo injetar em uma dobra cutânea frouxa). **AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.**

Alhemo® deve ser administrado por injeção subcutânea no abdômen ou coxa alternando o local da aplicação todos os dias. As injeções subcutâneas não devem ser administradas em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou dura, ou em áreas que apresentem manchas, protuberâncias ou cicatrizes. Adolescentes e pacientes muito magros devem ser instruídos a usar técnicas de injeção que minimizem o risco de injeção intramuscular, por exemplo injetando em uma dobra cutânea frouxa.

Para uma aplicação mais confortável, deixe o medicamento fora da geladeira até atingir a temperatura ambiente se tiver sido conservado em geladeira. Não use fontes de aquecimento artificiais.

Alhemo® pode ser autoadministrado ou administrado por um cuidador após receber treinamento adequado de um profissional da saúde e ler as “Instruções de Uso” do produto.

Cada sistema de aplicação é de uso individual e deve ser usado por um único paciente e não deve ser compartilhado, mesmo se a agulha for trocada.

Leia cuidadosamente as “**Instruções de Uso**” fornecidas na embalagem do produto antes de usar Alhemo®.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Alhemo® baseia-se em dados dos estudos clínicos.

A reações adversas mais graves relatadas nos estudos clínicos foram eventos tromboembólicos (0,9%) e hipersensibilidade (0,3%).

Lista tabulada das reações adversas

As seguintes reações adversas são baseadas em dados agrupados dos estudos clínicos NN7415-4159 (fase 1b), NN7415-4310 (fase 2), NN7415-4255 (fase 2), NN7415-4311 (fase 3) e NN7415-4307 (fase 3), em que um total de 320 participantes do sexo masculino com hemofilia A com e sem inibidores e hemofilia B com e sem inibidores receberam pelo menos uma dose de concizumabe como profilaxia de rotina. Os participantes foram expostos por um total de 411 anos de exposição.

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a Classe de Sistemas e Órgãos do MedDRA (SOC e nível de termo preferido). As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade, consulte a Tabela 4.

Tabela 4. Reações adversas de estudos clínicos agrupados com concizumabe

MedDRA Classe de Sistemas e Órgãos	Reação adversa	Frequência
Distúrbios do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios vasculares	Eventos tromboembólicos	Incomum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Reações no local da aplicação	Muito comum

Descrição de reações adversas selecionadas

- Reações no local da aplicação

Reações no local da aplicação foram relatadas nos estudos clínicos de doses múltiplas. Os sintomas mais frequentemente relatados no local da aplicação foram eritema (5,9%), equimose (4,4%) e hematoma (4,1%) no local da aplicação. A maioria foi relatada como leve.

População pediátrica

78 dos participantes do estudo clínico eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos). O perfil de segurança foi semelhante entre participantes adolescentes e adultos e conforme esperado para a faixa etária. A segurança e eficácia de concizumabe em crianças com idade inferior a 12 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas reações adversas após a comercialização do medicamento é importante. Permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde devem notificar quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema nacional de notificação.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdosagem de Alhemo® é limitada. Foram relatados casos de administração de até 5 vezes da dose pretendida, sem consequências clínicas. A superdosagem acidental pode resultar em hipercoagulação e os pacientes devem contatar o seu médico para monitorização.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1766.0045

Produzido por:

Novo Nordisk A/S
Kalundborg, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
São José dos Pinhais/PR

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/04/2025.



Alhemo® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.
NovoFine® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2025

Novo Nordisk A/S

INSTRUÇÕES DE USO

Alhemo® 15 mg/1,5 mL (10 mg/mL)

concizumabe

solução injetável em sistema de aplicação preenchido



O que há nesta embalagem?

- Um sistema de aplicação Alhemo®
- Bula

AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Leia as instruções e certifique-se de ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro antes de usar o sistema de aplicação.

Siga as instruções de seu médico ou enfermeiro sobre como usar Alhemo® e com que frequência você deve aplicar.

O sistema de aplicação é preenchido com 15 mg de Alhemo® apenas para uso subcutâneo (injeção na pele). O sistema de aplicação contém várias doses de Alhemo®.

Este sistema de aplicação pode fornecer no máximo 8 mg em uma aplicação. O intervalo no contador de dose é de 0,1 mg. Se você precisar de mais de 8 mg, você precisará aplicar várias vezes. Estão disponíveis outros sistemas de aplicação em diferentes concentrações que permitem a administração da sua dose diária em uma injeção. Pergunte ao seu médico ou profissional da saúde.



Informações de segurança

O sistema de aplicação destina-se ao uso de um único paciente e não deve ser compartilhado. Compartilhar seu sistema de aplicação ou agulhas pode levar à infecção e transmissão de doenças.

Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Não reutilize agulhas, pois isso pode levar ao entupimento da agulha, infecção e administração de dose incorreta.

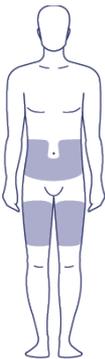
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas. Se você esquecer de remover as duas tampas, não injetará nenhuma solução.

Em que local do corpo devo aplicar minha dose?

Você pode injetar na pele na:

- barriga (abdômen) OU
- coxa.

Injete em um ângulo de 90°. As áreas marcadas em cinza na imagem abaixo mostram os locais de aplicação. Para cada aplicação, selecione um novo local a pelo menos 5 centímetros de distância de onde você aplicou pela última vez.



1 Verifique seu sistema de aplicação

Verifique o rótulo do sistema de aplicação

Observe o nome e a cor para ter certeza de que você está com o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa do sistema de aplicação e verifique na janela do sistema de aplicação se Alhemo® é uma solução límpida à levemente opaca e incolor à levemente amarela. Partículas transparentes a brancas de proteínas são aceitáveis. Se Alhemo® estiver com coloração alterada, não use o sistema de aplicação e descarte conforme orientações no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Verifique a data de validade

Verifique a data de validade no rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele não está vencido. Se estiver vencido, não use o sistema de aplicação.

Se seu sistema de aplicação estiver frio

Você pode aplicar Alhemo® logo após retirar da geladeira ou deixar que ele atinja a temperatura ambiente antes de aplicar. Você pode aquecer o sistema de aplicação nas palmas das mãos. Não use nenhuma outra fonte de aquecimento.

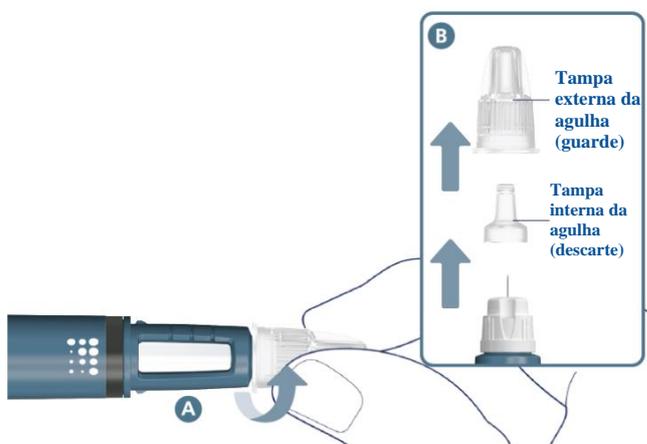
2 Acople uma agulha nova

Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.

- Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. Veja a figura **A**.
- Retire a tampa externa da agulha (tampa maior) e guarde-a. Veja a figura **B**.
- Retire a tampa interna da agulha (tampa menor) e descarte-a. Veja a figura **B**.

Nunca use uma agulha torta ou danificada.

Utilize somente agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se você usar agulhas maiores que 4 mm, converse com seu médico ou enfermeiro sobre como fazer a aplicação.

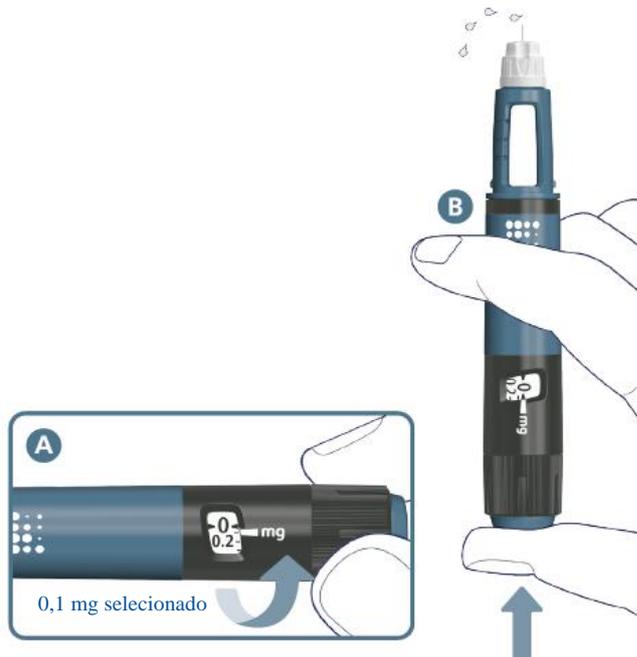


3 Teste o fluxo

Uma gota de Alhemo® pode aparecer na ponta da agulha, mas você ainda deve testar o fluxo de Alhemo® antes de **cada aplicação** para evitar erros de dose:

- a. Gire o seletor de dose para uma marcação para selecionar 0,1 mg. Veja a figura **A** abaixo. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
- b. Pressione o botão de aplicação. Veja a figura **B**.
- c. Observe um fluxo de Alhemo® saindo da ponta da agulha. Veja a figura **B**.

Se nenhum fluxo aparecer, vá para o item “**Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo**” desta Instrução de Uso.



4 Selecione a sua dose

Gire o seletor de dose para selecionar a dose prescrita pelo seu médico.

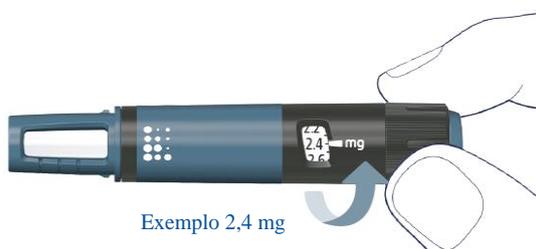
Confirme que você selecionou a dose correta.

Você pode ajustar sua dose girando o seletor de dose em qualquer direção.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes até obter sua dose completa. Estão disponíveis outros sistemas de aplicação em diferentes concentrações que permitem a administração da sua dose diária em uma injeção. Pergunte ao seu médico ou profissional da saúde. Para obter mais informações, consulte a etapa 6.

O sistema de aplicação contém 15 mg de Alhemo®.

Este sistema de aplicação pode fornecer no máximo 8 mg em uma aplicação.



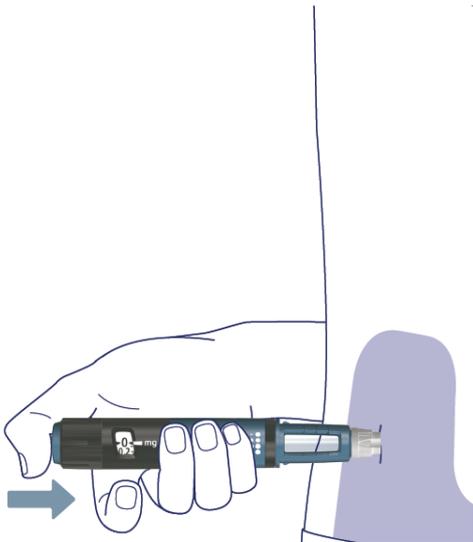
5 Injete sua dose

Leia as etapas de “a” a “e” antes de começar a aplicação. Isso serve para garantir que você receba sua dose completa.

- Escolha o local da aplicação. Consulte “**Em que local do corpo devo aplicar minha dose?**”
- Insira a agulha diretamente na região da barriga (abdômen) ou coxa em um ângulo de 90°.

- c. Mantenha pressionado o botão de aplicação para baixo até que o contador de doses retorne para “0”.
- d. Enquanto a agulha ainda estiver em sua pele, **conte lentamente até seis, após o contador de doses ter retornado para “0”**.
- e. Com o botão de aplicação ainda pressionado, retire a agulha da sua pele.

O sistema de aplicação faz cliques durante a dosagem. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses retornar para “0”.



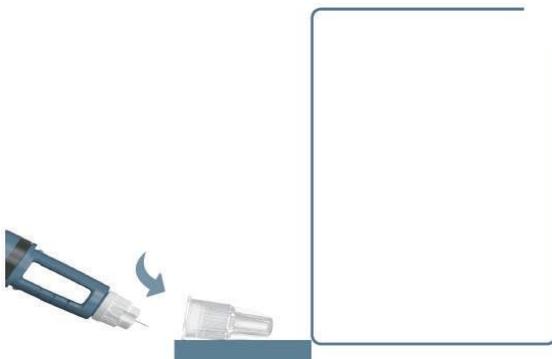
6 Remova a agulha

Retire a agulha do sistema de aplicação após cada injeção, levando a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha (tampa maior), sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo. Desrosque a agulha.

Não toque na parte de trás da agulha.

Descarte a agulha conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.



Você precisa de uma dose maior do que a que você pode selecionar?

Seu médico pode prescrever um sistema de aplicação em uma concentração que permite a administração da sua dose diária.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes até obter sua dose completa.

Repita as etapas de 1 a 6 até você receber sua dose completa. Quando você tiver recebido sua dose completa, vá para a etapa 7.

- Use uma agulha nova em cada aplicação.
- Teste o fluxo de Alhemo® antes de cada aplicação.
- Calcule com precisão quanto injetar em cada aplicação para receber sua dose completa.

7 Após aplicar sua dose

Recoloque a tampa no sistema de aplicação para proteger Alhemo® da luz.

Agora, seu sistema de aplicação está pronto para ser armazenado até que você precise dele novamente.

Depois do primeiro uso, não use seu sistema de aplicação após 28 dias.



Quanto Alhemo® sobrou no sistema de aplicação?

A escala mostra aproximadamente quanto Alhemo® resta no sistema de aplicação.



Se você quiser ver com mais precisão quanto Alhemo® resta no seu sistema de aplicação, gire o seletor de dose até ele parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas restantes no sistema de aplicação. O número mostrado no contador de dose é o número de miligramas restantes no seu sistema de aplicação.

Se o contador de doses mostrar 8, há 8 mg ou mais restantes no sistema de aplicação. O exemplo abaixo mostra 3,4 mg de Alhemo® restantes no sistema de aplicação.



Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo (etapa 3)

- Se nenhum fluxo aparecer, repita a etapa 3 até seis vezes até que você veja um fluxo.
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo, prepare uma nova agulha (etapa 2) e teste novamente (etapa 3).
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo depois de usar uma agulha nova, não use o sistema de aplicação. Descarte e use um novo sistema de aplicação.

Armazenamento

Consulte o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Cuide bem do seu sistema de aplicação

Manuseie seu sistema de aplicação com cuidado. O descuido ou uso indevido pode causar imprecisão na dose. Se isto acontecer, você poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.

Não lave, mergulhe em água, nem lubrifique o sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

Descarte dos sistemas de aplicação, agulhas e material de embalagem

Quando seu sistema de aplicação estiver vazio, você deve descartá-lo de acordo com as orientações do item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Você não pode recarregar seu sistema de aplicação.

Para reduzir o risco de se ferir com a agulha, descarte as agulhas usadas imediatamente conforme o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

INSTRUÇÕES DE USO

Alhemo® 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL)
concizumabe
solução injetável em sistema de aplicação preenchido



O que há nesta embalagem?

- Um sistema de aplicação Alhemo®
- Bula

AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Leia as instruções e certifique-se de ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro antes de usar o sistema de aplicação.

Siga as instruções de seu médico ou enfermeiro sobre como usar Alhemo® e com que frequência você deve aplicar Alhemo®.

O sistema de aplicação é preenchido com 60 mg de Alhemo® apenas para uso subcutâneo (injeção na pele). O sistema de aplicação contém várias doses de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 32 mg em uma aplicação. O intervalo no contador de dose é de 0,4 mg. Se você precisar de mais de 32 mg, você precisará aplicar mais vezes. Estão disponíveis outros sistemas de aplicação em diferentes concentrações que permitem a administração da sua dose diária em uma injeção. Pergunte ao seu médico ou profissional da saúde.

 **Informações de segurança**

O sistema de aplicação destina-se ao uso de um único paciente e não deve ser compartilhado. Compartilhar seu sistema de aplicação ou agulhas pode levar à infecção e transmissão de doenças.

Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Não reutilize agulhas, pois isso pode levar ao entupimento da agulha, infecção e administração de dose incorreta.

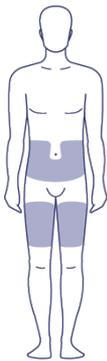
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas. Se você esquecer de remover as duas tampas, não injetará nenhuma solução.

Em que local do corpo devo aplicar minha dose?

Você pode injetar na pele na:

- barriga (abdômen) OU
- coxa.

Injete em um ângulo de 90°. As áreas marcadas em cinza na imagem abaixo mostram os locais de injeção. Para cada aplicação, selecione um novo local de aplicação a pelo menos 5 centímetros de distância de onde você aplicou pela última vez.



1 Verifique seu sistema de aplicação

Verifique o rótulo do sistema de aplicação

Observe o nome e a cor, para ter certeza de que você está com o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa do sistema de aplicação e verifique na janela do sistema de aplicação se Alhemo® é uma solução límpida a levemente opaca e incolor a levemente amarela. Partículas transparentes a brancas de proteínas são aceitáveis. Se Alhemo® estiver com coloração alterada, não use o sistema de aplicação e descarte conforme orientações no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Verifique a data de validade

Verifique a data de validade no rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele não está vencido. Se estiver vencido, não use o sistema de aplicação.

Se seu sistema de aplicação estiver frio

Você pode aplicar Alhemo® logo após retirar da geladeira ou deixar que ele atinja a temperatura ambiente antes de aplicar. Você pode aquecer o sistema de aplicação nas palmas das mãos. Não use nenhuma outra fonte de aquecimento.

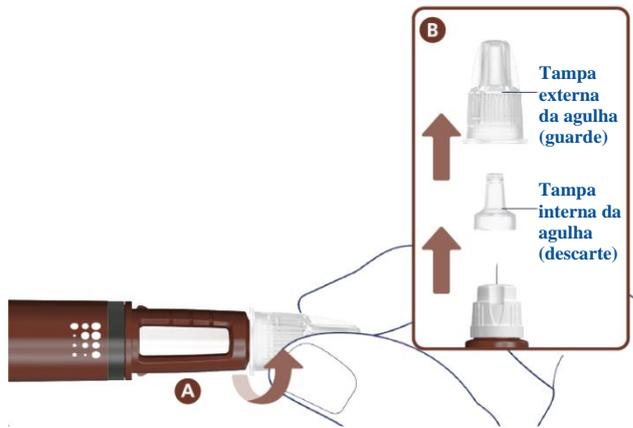
2 Acople uma agulha nova

Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.

- Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. Veja a figura **A**.
- Retire a tampa externa da agulha (tampa maior) e guarde-a. Veja a figura **B**.
- Retire a tampa interna da agulha (tampa menor) e descarte-a. Veja a figura **B**.

Nunca use uma agulha torta ou danificada.

Utilize somente agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se você usa agulhas maiores que 4 mm, converse com seu médico ou enfermeiro sobre como aplicar.

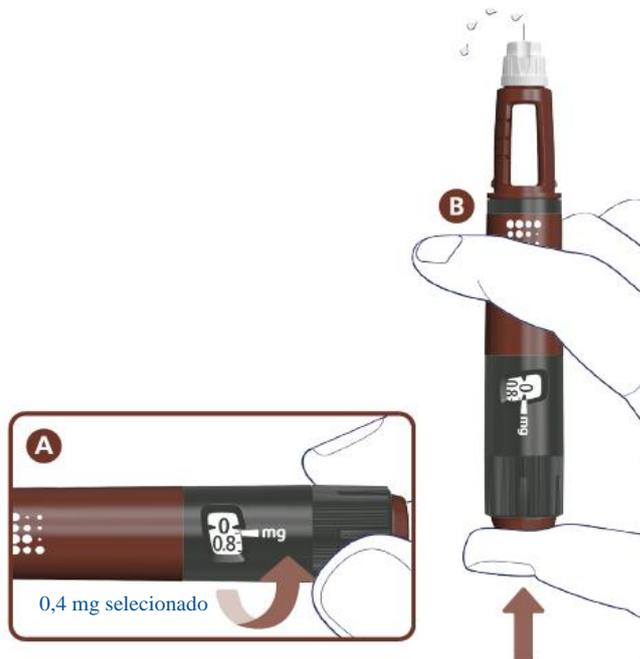


3 Teste o fluxo

Uma gota de Alhemo® pode aparecer na ponta da agulha, mas você ainda deve testar o fluxo de Alhemo® antes de **cada aplicação** para evitar erros de dose:

- a. Gire o seletor de dose para uma marcação, para selecionar 0,4 mg. Veja a figura **A** abaixo. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
- b. Pressione o botão de aplicação. Veja a figura **B**.
- c. Observe um fluxo de Alhemo® saindo da ponta da agulha. Veja a figura **B**.

Se nenhum fluxo aparecer, vá para o item “**Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo.**” desta Instrução de Uso.



4 Selecione a sua dose

Gire o seletor de dose para selecionar a dose prescrita pelo seu médico.

Confirme que você selecionou a dose correta.

Você pode ajustar sua dose girando o seletor de dose em qualquer direção.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa. Estão disponíveis outros sistemas de aplicação em diferentes concentrações que permitem a administração da sua dose diária em uma injeção. Pergunte ao seu médico ou profissional da saúde.

Para obter mais informações, consulte a etapa 6.

O sistema de aplicação contém 60 mg de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 32 mg em uma aplicação.



5 Injete sua dose

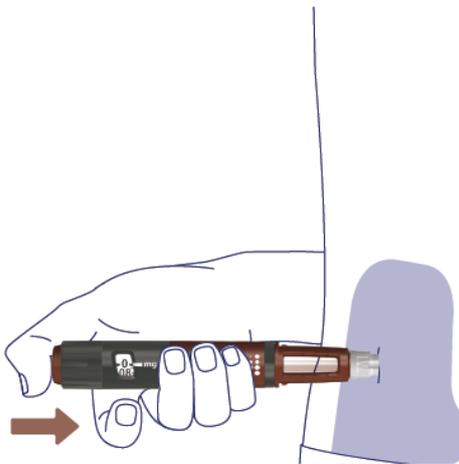
Leia as etapas de “a” a “e” antes de começar a injetar.

Isso serve para garantir que você receba sua dose completa.

- a. Escolha o local da aplicação. Consulte “**Em que local do corpo devo aplicar minha dose?**”

- b. Insira a agulha diretamente na região da barriga (abdômen) ou coxa em um ângulo de 90°.
- c. Mantenha pressionado o botão de aplicação para baixo até que o contador de doses retorne para “0”.
- d. Enquanto a agulha ainda estiver em sua pele, **conte lentamente até seis, após o contador de doses ter retornado para “0”**.
- e. Com o botão de aplicação ainda pressionado, retire a agulha da sua pele.

O sistema de aplicação faz cliques durante a dosagem. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses retornar para “0”.



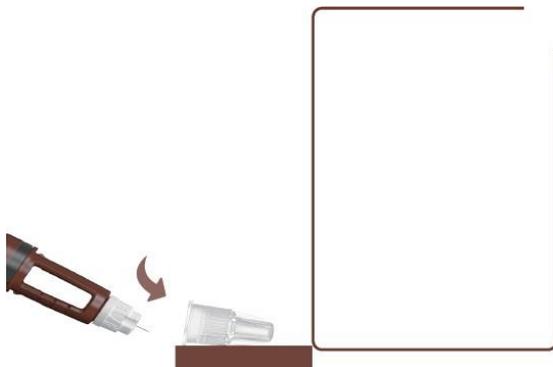
6 Remova a agulha

Retire a agulha do sistema de aplicação após cada injeção, levando a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha (tampa maior), sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo. Desrosque a agulha.

Não toque na parte de trás da agulha.

Descarte a agulha conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.



Você precisa de uma dose maior do que a que você pode selecionar?

Seu médico pode prescrever um sistema de aplicação em uma concentração que permite a administração da sua dose diária.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes até obter sua dose completa. Repita as etapas de 1 a 6 até você receber sua dose completa. Quando você tiver recebido sua dose completa, vá para a etapa 7.

- Use uma agulha nova em cada aplicação.
- Teste o fluxo de Alhemo® antes de cada aplicação.
- Calcule com precisão quanto injetar em cada aplicação para receber sua dose completa.

7 Após aplicar sua dose

Recoloque a tampa no sistema de aplicação para proteger Alhemo® da luz.

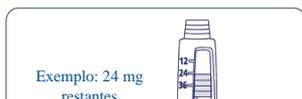
Agora, seu sistema de aplicação está pronto para ser armazenado até que você precise dele novamente.

Depois do primeiro uso, não use seu sistema de aplicação após 28 dias.



Quanto Alhemo® sobrou no sistema de aplicação?

A escala mostra aproximadamente quanto Alhemo® resta no sistema de aplicação.



Se você quiser ver com mais precisão quanto Alhemo® resta no seu sistema de aplicação, gire o seletor de dose até ele parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas restantes no sistema de aplicação. O número mostrado no contador de dose é o número de miligramas restantes no seu sistema de aplicação.

Se o contador de doses mostrar 32, há 32 mg ou mais restantes no sistema de aplicação. O exemplo abaixo mostra 13,6 mg de Alhemo® restantes no sistema de aplicação.



Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo (etapa 3)

- Se nenhum fluxo aparecer, repita a etapa 3 até seis vezes até que você veja um fluxo.
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo, prepare uma nova agulha (etapa 2) e teste novamente (etapa 3).
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo depois de usar uma agulha nova, não use o sistema de aplicação. Descarte e use um novo sistema de aplicação.

Armazenamento

Consulte o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Cuide bem do seu sistema de aplicação

Manuseie seu sistema de aplicação com cuidado. O descuido ou uso indevido pode causar imprecisão na dose. Se isto acontecer, você poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.

Não lave, mergulhe em água, nem lubrifique o sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

Descarte dos sistemas de aplicação, agulhas e material de embalagem

Quando seu sistema de aplicação estiver vazio, você deve descartá-lo de acordo com as orientações do item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Você não pode recarregar seu sistema de aplicação.

Para reduzir o risco de se ferir com a agulha, descarte as agulhas usadas imediatamente conforme o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

INSTRUÇÕES DE USO

Alhemo® 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL)

concizumabe

solução injetável em sistema de aplicação preenchida



O que há nesta embalagem?

- Um sistema de aplicação Alhemo®
- Bula

AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Leia as instruções e certifique-se de ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro antes de usar o sistema de aplicação.

Siga as instruções de seu médico ou enfermeiro sobre como usar Alhemo® e com que frequência você deve aplicar Alhemo®.

O sistema de aplicação é preenchido com 150 mg de Alhemo® apenas para uso subcutâneo (injeção na pele). O sistema de aplicação contém várias doses de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 80 mg em uma aplicação. O intervalo no contador de dose é de 1 mg. Se você precisar de mais de 80 mg, você precisará aplicar várias vezes.



Informações de segurança

O sistema de aplicação destina-se ao uso de um único paciente e não deve ser compartilhado. Compartilhar seu sistema de aplicação ou agulhas pode levar à infecção e transmissão de doenças.

Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Não reutilize agulhas, pois isso pode levar ao entupimento da agulha, infecção e administração de dose incorreta.

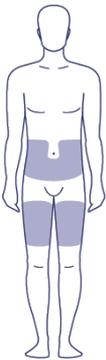
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas. Se você esquecer de remover as duas tampas, não injetará nenhuma solução.

Em que local do corpo devo aplicar minha dose?

Você pode injetar na pele na:

- barriga (abdômen) OU
- coxa.

Injete em um ângulo de 90°. As áreas marcadas em cinza na imagem abaixo mostram os locais de aplicação. Para cada aplicação, selecione um novo local de aplicação a pelo menos 5 centímetros de distância de onde você aplicou pela última vez.



1 Verifique seu sistema de aplicação

Verifique o rótulo do sistema de aplicação

Observe o nome e a cor, para ter certeza de que você está com o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa do sistema de aplicação e verifique na janela do sistema de aplicação se Alhemo® é uma solução límpida a levemente opaca e incolor a levemente amarela. Partículas transparentes a brancas são aceitáveis. Se Alhemo® estiver com coloração alterada, não use o sistema de aplicação e descarte conforme orientações no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Verifique a data de validade

Verifique a data de validade no rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele não está vencido. Se estiver vencido, não use o sistema de aplicação.

Se seu sistema de aplicação estiver frio

Você pode aplicar Alhemo® logo após retirar da geladeira ou deixar que ele atinja a temperatura ambiente antes de aplicar. Você pode aquecer o sistema de aplicação nas palmas das mãos. Não use nenhuma outra fonte de aquecimento.

2 Acople uma agulha nova

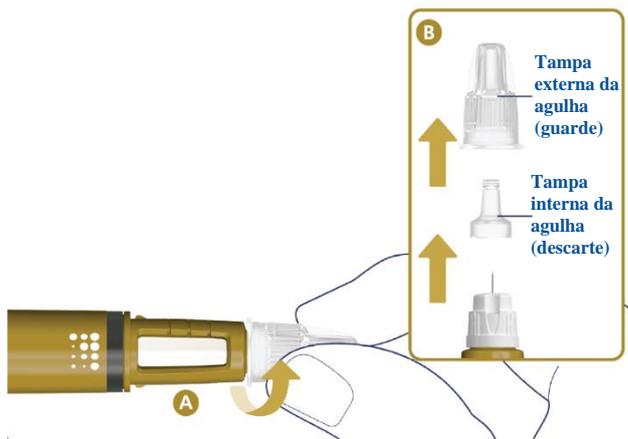
Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.

- Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. Veja a figura A.

- Retire a tampa externa da agulha (tampa maior) e guarde-a. Veja a figura **B**.
- Retire a tampa interna da agulha (tampa menor) e descarte-a. Veja a figura **B**.

Nunca use uma agulha torta ou danificada.

Utilize somente agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se você usar agulhas maiores que 4 mm, converse com seu médico ou enfermeiro sobre como aplicar.

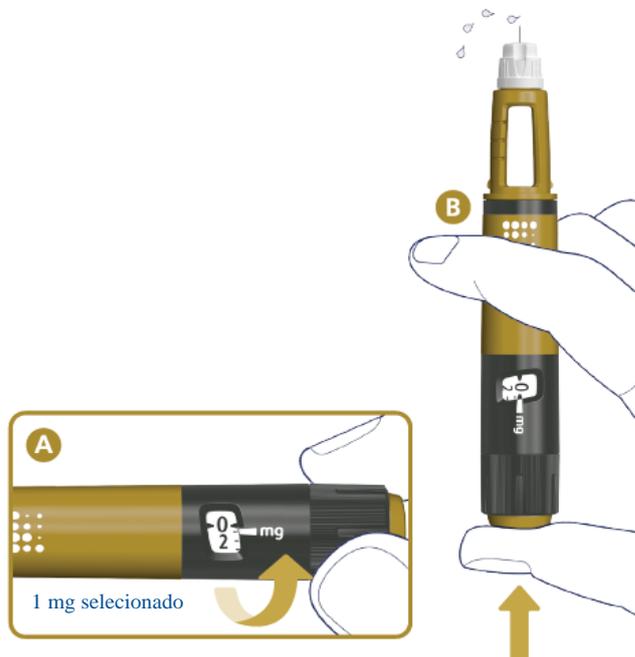


3 Teste o fluxo

Uma gota de Alhemo® pode aparecer na ponta da agulha, mas você ainda deve testar o fluxo de Alhemo® antes de **cada aplicação** para evitar erros de dose:

- a. Gire o seletor de dose para uma marcação para selecionar 1 mg. Veja a figura **A** abaixo. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
- b. Pressione o botão de aplicação. Veja a figura **B**.
- c. Observe um fluxo de Alhemo® saindo da ponta da agulha. Veja a figura **B**.

Se nenhum fluxo aparecer, vá para o item “**Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo**” desta Instrução de Uso.



4 Selecione a sua dose

Gire o seletor de dose para selecionar a dose prescrita pelo seu médico.

Confirme que você selecionou a dose correta.

Você pode ajustar sua dose girando o seletor de dose em qualquer direção.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa. Para obter mais informações, consulte a etapa 6.

O sistema de aplicação contém 150 mg de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 80 mg em uma aplicação.



5 Injete sua dose

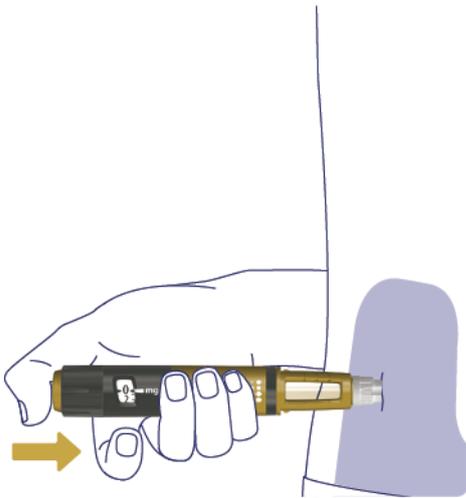
Leia as etapas de “a” a “e” antes de começar a aplicação.

Isso serve para garantir que você receba sua dose completa.

- Escolha o local da aplicação. Consulte **“Em que local do corpo devo aplicar minha dose?”**
- Insira a agulha diretamente na região da barriga (abdômen) ou coxa em um ângulo de 90°.
- Mantenha pressionado o botão de aplicação para baixo até que o contador de doses retorne para **“0”**.

- d. Enquanto a agulha ainda estiver em sua pele, **conte lentamente até seis, após o contador de doses ter retornado para “0”**.
- e. Com o botão de aplicação ainda pressionado, retire a agulha da sua pele.

O sistema de aplicação faz cliques durante a dosagem. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses retornar para “0”.



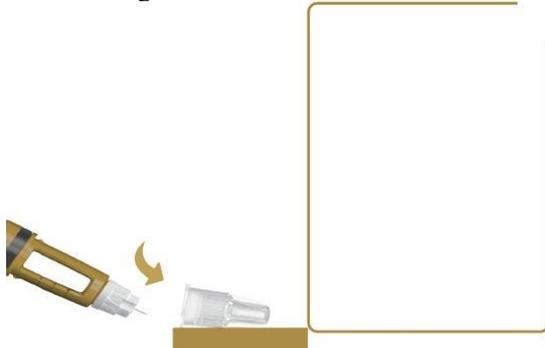
6 Remova a agulha

Retire a agulha do sistema de aplicação após cada injeção, levando a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha (tampa maior), sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo. Desrosque a agulha.

Não toque na parte de trás da agulha.

Descarte a agulha conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.



Você precisa de uma dose maior do que a que você pode selecionar?

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa.

Repita as etapas de 1 a 6 até você receber sua dose completa. Quando você tiver recebido sua dose completa, vá para a etapa 7.

- Use uma agulha nova em cada aplicação.
- Teste o fluxo de Alhemo® antes de cada aplicação.

- Calcule com precisão quanto injetar em cada aplicação para receber sua dose completa.

7 Após aplicar sua dose

Recoloque a tampa no sistema de aplicação para proteger Alhemo® da luz.

Agora, seu sistema de aplicação está pronto para ser armazenado até que você precise dele novamente.

Depois do primeiro uso, não use seu sistema de aplicação após 28 dias.



Quanto Alhemo® sobrou no sistema de aplicação?

A escala mostra aproximadamente quanto Alhemo® resta no sistema de aplicação.



Se você quiser ver com mais precisão quanto Alhemo® resta no seu sistema de aplicação, gire o seletor de dose até ele parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas restantes no sistema de aplicação. O número mostrado no contador de dose é o número de miligramas restantes no seu sistema de aplicação.

Se o contador de dose mostrar 80, há 80 mg ou mais restantes no sistema de aplicação. O exemplo abaixo mostra 34 mg de Alhemo® restantes no sistema de aplicação.



Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo (etapa 3)

- Se nenhum fluxo aparecer, repita a etapa 3 até seis vezes até que você veja um fluxo.
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo, prepare uma nova agulha (etapa 2) e teste novamente (etapa 3).
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo depois de usar uma agulha nova, não use o sistema de aplicação. Descarte e use um novo sistema de aplicação.

Armazenamento

Consulte na bula o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Cuide bem do seu sistema de aplicação

Manuseie seu sistema de aplicação com cuidado. O descuido ou uso indevido pode causar imprecisão na dose. Se isto acontecer, você poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.

Não lave, mergulhe, nem lubrifique o sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

Descarte dos sistemas de aplicação, agulhas e material de embalagem

Quando seu sistema de aplicação estiver vazio, você deve descartá-lo de acordo com as orientações do item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Você não pode recarregar seu sistema de aplicação.

Para reduzir o risco de se ferir com a agulha, descarte as agulhas usadas imediatamente conforme o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

INSTRUÇÕES DE USO

Alhemo® 300 mg/3 mL

concizumabe

solução injetável em sistema de aplicação preenchido



O que há nesta embalagem?

- Um sistema de aplicação Alhemo®
- Bula

AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

Leia as instruções e certifique-se de ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro antes de usar o sistema de aplicação.

Siga as instruções de seu médico ou enfermeiro sobre como usar Alhemo® e com que frequência você deve aplicar Alhemo®.

O sistema de aplicação é preenchido com 300 mg de Alhemo® apenas para uso subcutâneo (injeção na pele). O sistema de aplicação contém várias doses de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 80 mg em uma aplicação. O intervalo no contador de dose é de 1 mg. Se você precisar de mais de 80 mg, você precisará aplicar várias vezes.



Informações de segurança

O sistema de aplicação destina-se ao uso de um único paciente e não deve ser compartilhado. Compartilhar seu sistema de aplicação ou agulhas pode levar à infecção e transmissão de doenças.

Sempre use uma agulha nova em cada aplicação. Não reutilize agulhas, pois isso pode levar ao entupimento da agulha, infecção e administração de dose incorreta.

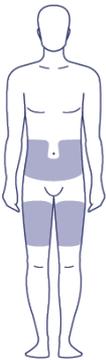
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover as duas tampas. Se você esquecer de remover as duas tampas, não injetará nenhuma solução.

Em que local do corpo devo aplicar minha dose?

Você pode injetar na pele na:

- barriga (abdômen) OU
- coxa.

Injete em um ângulo de 90°. As áreas marcadas em cinza na imagem abaixo mostram os locais de aplicação. Para cada aplicação, selecione um novo local de aplicação a pelo menos 5 centímetros de distância de onde você aplicou pela última vez.



1 Verifique seu sistema de aplicação

Verifique o rótulo do sistema de aplicação

Observe o nome e a cor, para ter certeza de que você está com o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa do sistema de aplicação e verifique na janela do sistema de aplicação se Alhemo® é uma solução límpida a levemente opaca e incolor a levemente amarela. Partículas transparentes a brancas de proteínas são aceitáveis. Se Alhemo® estiver com coloração alterada ou se partículas sólidas forem observadas, não use o sistema de aplicação e descarte conforme orientações no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Verifique a data de validade

Verifique a data de validade no rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele não está vencido. Se estiver vencido, não use o sistema de aplicação.

Se seu sistema de aplicação estiver frio

Você pode aplicar Alhemo® logo após retirar da geladeira ou deixar que ele atinja a temperatura ambiente antes de aplicar. Você pode aquecer o sistema de aplicação nas palmas das mãos. Não use nenhuma outra fonte de aquecimento.

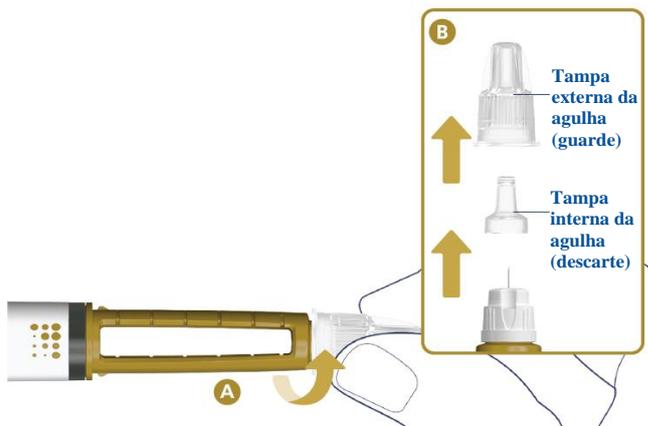
2 Acople uma agulha nova

Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.

- Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. Veja a figura **A**.
- Retire a tampa externa da agulha (tampa maior) e guarde-a. Veja a figura **B**.
- Retire a tampa interna da agulha (tampa menor) e descarte-a. Veja a figura **B**.

Nunca use uma agulha torta ou danificada.

Utilize somente agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine® ou NovoFine® Plus de 4 mm de comprimento e calibre de 32G. Se você usar agulhas maiores que 4 mm, converse com seu médico ou enfermeiro sobre como aplicar.

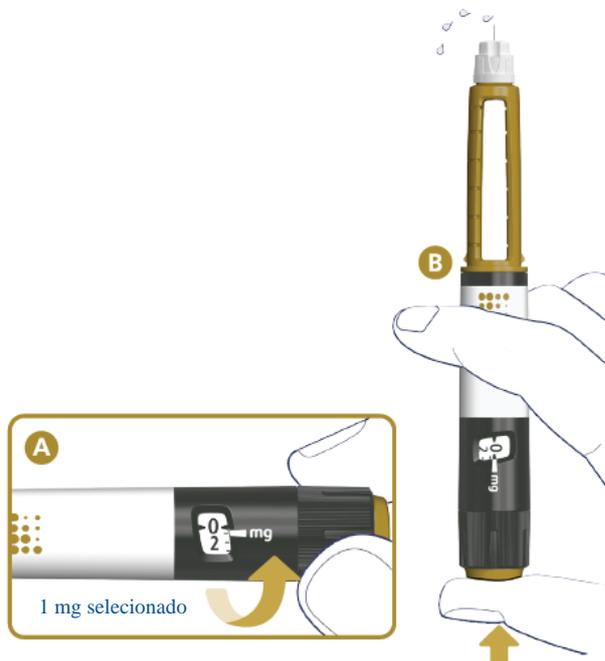


3 Teste o fluxo

Uma gota de Alhemo® pode aparecer na ponta da agulha, mas você ainda deve testar o fluxo de Alhemo® antes de **cada aplicação** para evitar erros de dose:

- a. Gire o seletor de dose para uma marcação, para selecionar 1 mg. Veja a figura **A** abaixo. Segure a caneta com a agulha apontada para cima.
- b. Pressione o botão de aplicação. Veja a figura **B**.
- c. Observe um fluxo de Alhemo® saindo da ponta da agulha. Veja a figura **B**.

Se nenhum fluxo aparecer, vá para o item “**Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo**” desta Instrução de Uso.



4 Selecione a sua dose

Gire o seletor de dose para selecionar a dose prescrita pelo seu médico.

Confirme que você selecionou a dose correta.

Você pode ajustar sua dose girando o seletor de dose em qualquer direção.

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa. Para obter mais informações, consulte a etapa 6.

O sistema de aplicação contém 300 mg de Alhemo®.

O sistema de aplicação pode fornecer no máximo 80 mg em uma aplicação.



5 Injete sua dose

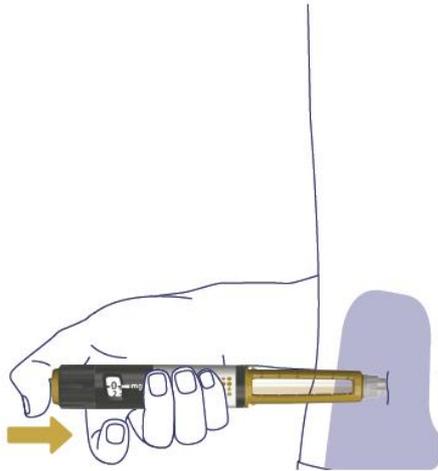
Leia as etapas de “a” a “e” antes de começar a aplicação.

Isso serve para garantir que você receba sua dose completa.

- Escolha o local da aplicação. Consulte “**Em que local do corpo devo aplicar minha dose?**”
- Insira a agulha diretamente na região da barriga (abdômen) ou coxa em um ângulo de 90°.
- Mantenha pressionado o botão de aplicação para baixo até que o contador de dose retorne para “0”.

- d. Enquanto a agulha ainda estiver em sua pele, **conte lentamente até seis, após o contador de doses ter retornado para “0”**.
- e. Com o botão de aplicação ainda pressionado, retire a agulha da sua pele.

O sistema de aplicação faz cliques durante a dosagem. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses retornar para “0”.



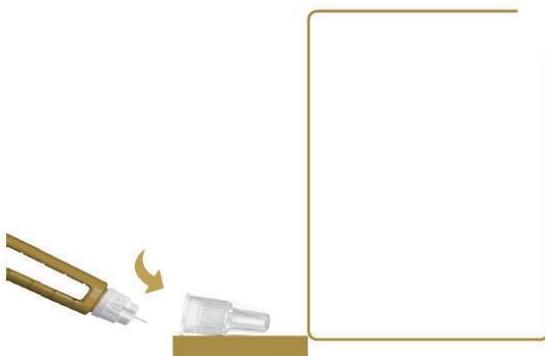
6 Remova a agulha

Retire a agulha do sistema de aplicação após cada injeção, levando a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha (tampa maior), sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo. Desrosque a agulha.

Não toque na parte de trás da agulha.

Descarte a agulha conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.



Você precisa de uma dose maior do que a que você pode selecionar?

Se você precisar de uma dose maior do que a que pode selecionar, você deve aplicar mais vezes para obter sua dose completa. Repita as etapas de 1 a 6 até você receber sua dose completa. Quando você tiver recebido sua dose completa, vá para a etapa 7.

- Use uma agulha nova em cada aplicação.
- Teste o fluxo de Alhemo® antes de cada aplicação.

- Calcule com precisão quanto injetar em cada aplicação para receber sua dose completa.

7 Após aplicar sua dose

Recoloque a tampa no sistema de aplicação para proteger Alhemo® da luz.

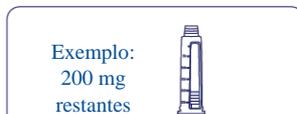
Agora, seu sistema de aplicação está pronto para ser armazenado até que você precise dele novamente.

Depois do primeiro uso, não use seu sistema de aplicação após 28 dias.



Quanto Alhemo® sobrou no sistema de aplicação?

A escala mostra aproximadamente quanto Alhemo® resta no sistema de aplicação.



Se você quiser ver com mais precisão quanto Alhemo® resta no seu sistema de aplicação, gire o seletor de dose até ele parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas restantes no sistema de aplicação. O número mostrado no contador de doses é o número de miligramas restantes no seu sistema de aplicação.

Se o contador de doses mostrar 80, há 80 mg ou mais restantes no sistema de aplicação. O exemplo abaixo mostra 34 mg de Alhemo® restantes no sistema de aplicação.



Solução de problemas se nenhum fluxo aparecer ao testar o fluxo (etapa 3)

- Se nenhum fluxo aparecer, repita a etapa 3 até seis vezes até que você veja um fluxo.
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo, prepare uma nova agulha (etapa 2) e teste novamente (etapa 3).
- Se ainda não aparecer nenhum fluxo depois de usar uma agulha nova, não use o sistema de aplicação. Descarte e use um novo sistema de aplicação.

Armazenamento

Consulte na bula o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Cuide bem do seu sistema de aplicação

Manuseie seu sistema de aplicação com cuidado. O descuido ou uso indevido pode causar imprecisão na dose. Se isto acontecer, você poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.

Não lave, mergulhe em água, nem lubrifique o sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

Descarte dos sistemas de aplicação, agulhas e material de embalagem

Quando seu sistema de aplicação estiver vazio, você deve descartá-lo de acordo com as orientações do item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.

Você não pode recarregar seu sistema de aplicação.

Para reduzir o risco de se ferir com a agulha, descarte as agulhas usadas imediatamente conforme o item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” desta bula.