

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alhemo 15 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
Alhemo 60 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
Alhemo 150 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
Alhemo 300 mg/3 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Alhemo 15 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Un mL di soluzione contiene 10 mg di concizumab\*.  
Ogni penna preriempita contiene 15 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (10 mg/mL).

### Alhemo 60 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Un mL di soluzione contiene 40 mg di concizumab\*.  
Ogni penna preriempita contiene 60 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (40 mg/mL).

### Alhemo 150 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Un mL di soluzione contiene 100 mg di concizumab\*.  
Ogni penna preriempita contiene 150 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (100 mg/mL).

### Alhemo 300 mg/3 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Un mL di soluzione contiene 100 mg di concizumab\*.  
Ogni penna preriempita contiene 300 mg di concizumab in 3 mL di soluzione (100 mg/mL).

\*Concizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG4 prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary, CHO*).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Liquido da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo e praticamente privo di particelle visibili, che può contenere particelle proteiche da traslucide a bianche.

Soluzione isotonica con pH di circa 6. L'osmolalità è 316-387 mOsmol/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Alhemo è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti di età pari o superiore ai 12 anni con:

- emofilia A (deficit congenito del fattore VIII) con inibitori del FVIII.
- emofilia A grave (deficit congenito del fattore VIII, FVIII <1%) senza inibitori del FVIII.
- emofilia B (deficit congenito del fattore IX) con inibitori del FIX.
- emofilia B moderata/grave (deficit congenito del fattore IX, FIX ≤2%) senza inibitori del FIX.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disordini della coagulazione.

#### Posologia

Il trattamento deve essere iniziato in uno stato non emorragico.

Il trattamento con il fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa) deve essere interrotto almeno 12 ore prima di iniziare la terapia con concizumab, e il trattamento con il complesso protrombinico attivato (aPCC) deve essere interrotto almeno 48 ore prima. L'uso profilattico di prodotti a base di fattore VIII (FVIII) e fattore IX (FIX) deve essere interrotto due emivite prima di iniziare la profilassi con concizumab. Non sono disponibili dati di trial clinici che guidino il passaggio dei pazienti da terapie non sostitutive a concizumab. Prima di iniziare la profilassi con concizumab, potrebbe essere considerato un intervallo di wash-out di circa 5 emivite della terapia precedente, in base all'emivita specificata nel rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Potrebbe essere necessario un supporto emostatico con prodotti a base di fattori o agenti bypassanti durante il passaggio da prodotti non a base di fattori.

Il regime posologico raccomandato è

- Giorno 1: una dose di carico di 1 mg/kg una volta.
- Giorno 2 e fino all'impostazione della dose di mantenimento individuale (vedere di seguito): somministrazione singola giornaliera di 0,20 mg/kg.
- 4 settimane dopo l'inizio del trattamento: misurazione della concentrazione plasmatica di concizumab prima della somministrazione della dose successiva programmata. La misurazione deve essere eseguita utilizzando un test diagnostico *in vitro* validato.
- Quando è disponibile il risultato della concentrazione plasmatica di concizumab: la dose di mantenimento individuale viene impostata in base alla concentrazione plasmatica di concizumab, come indicato di seguito nella Tabella 1.

**Tabella 1 Dose di mantenimento individuale in base alla concentrazione plasmatica di concizumab**

<b>Concentrazione plasmatica di concizumab</b>	<b>Dose singola giornaliera di Alhemo</b>
< 200 ng/mL	0,25 mg/kg
200-4 000 ng/mL	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/mL	0,15 mg/kg

L'impostazione della dose di mantenimento individuale deve essere eseguita il prima possibile (una volta disponibile il risultato della concentrazione plasmatica di concizumab) e si raccomanda di eseguirla non oltre 8 settimane dopo l'inizio del trattamento. Una o più misurazioni aggiuntive della concentrazione plasmatica di concizumab possono essere effettuate dopo 8 settimane con la stessa dose di mantenimento in base alla condizione medica del paziente. Per esempio, ciò deve essere preso in considerazione se un paziente manifesta un aumento della frequenza di sanguinamento, un notevole cambiamento del peso corporeo, ha saltato alcune dosi prima che fosse stata impostata la dose di

mantenimento o acquisisce una comorbidità, che può portare ad un aumento del rischio tromboembolico complessivo.

Poiché concizumab viene dosato in base al peso corporeo (mg/kg), è importante ricalcolare la dose (mg) quando il peso corporeo cambia.

Calcolo della dose:

La dose (in mg) viene calcolata come segue:

Peso corporeo del paziente (kg) x dose (1; 0,15; 0,20 o 0,25 mg/kg) = quantità totale (mg) di concizumab da somministrare.

La dose viene selezionata con incrementi di

- 0,1 mg sulla penna preriempita da 15 mg/1,5 mL (blu),
- 0,4 mg sulla penna preriempita da 60 mg/1,5 mL (marrone) e
- 1,0 mg sulle penne preriempite da 150 mg/1,5 mL e 300 mg/3 mL (oro).

La dose calcolata viene arrotondata alla dose iniettabile più vicina riportata sulla penna. Il medico o l'infermiere deve assistere il paziente nell'arrotondamento e nell'identificazione della dose iniettabile appropriata sulla penna. Idealmente, ai pazienti deve essere prescritta, e quindi deve essere usata, una penna in grado di erogare la dose di mantenimento giornaliera richiesta in una sola iniezione. La dose iniettabile più vicina può essere identificata ruotando il tamburo graduato sulla penna oppure può essere calcolata come segue:

Dividere la dose totale in mg per gli incrementi di dose.

Arrotondare al numero intero più vicino.

Moltiplicare per l'incremento di dose.

Esempi:

Paziente con peso corporeo di 42 kg, utilizzando una dose di mantenimento di 0,15 mg/kg.

Giorno 1 utilizzando una dose di carico di 1 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 42 \text{ mg}$  di concizumab.

Giorno 2 e fino all'impostazione della dose di mantenimento individuale utilizzando una dose di 0,20 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 8,4 \text{ mg}$  di concizumab.

Dose di mantenimento:

- $42 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} = 6,3 \text{ mg}$  di concizumab.

Un paziente deve ricevere 6,3 mg di concizumab con una penna preriempita da 60 mg/1,5 ml per garantire la durata (giorni) più lunga della penna in base al peso corporeo di questo paziente.

Per identificare la dose iniettabile più vicina:

- 6,3 mg diviso 0,4 mg/incremento = 15,75 incrementi
- 15,75 incrementi vengono arrotondati a 16 incrementi
- 16 moltiplicato per 0,4 mg/incremento = 6,4 mg.

6,4 mg è una dose che può essere selezionata sulla penna preriempita da 60 mg/1,5 ml ed è la dose iniettabile più vicina a 6,3 mg.

Paziente con peso corporeo di 67 kg, utilizzando una dose di mantenimento di 0,20 mg/kg.

Giorno 1, utilizzando una dose di carico di 1 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 67 \text{ mg}$  di concizumab.

Giorno 2 e fino all'impostazione della dose di mantenimento individuale utilizzando una dose di 0,20 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$  di concizumab.

Dose di mantenimento:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$  di concizumab.

Il paziente deve ricevere 13,4 mg di concizumab con una penna da 300 mg/3 ml per garantire la durata (giorni) più lunga della penna in base al peso corporeo del paziente.

Per identificare la dose iniettabile più vicina:

- 13,4 mg diviso 1,0 mg/incremento = 13,4 incrementi
- 13,4 incrementi vengono arrotondati a 13 incrementi
- 13 incrementi moltiplicati per 1,0 mg/incremento = 13,0 mg.

13,0 mg è una dose che può essere selezionata sulla penna preriempita da 300 mg/3 ml ed è la dose iniettabile più vicina a 13,4 mg.

#### Scelta del dosaggio e del volume del medicinale

In base alle caratteristiche tecniche, le penne preriempite Alhemo possono adattarsi ai seguenti intervalli di peso corporeo:

Per i pazienti che assumono una dose giornaliera di 0,15 mg/kg di peso corporeo

<b>Dosaggio del medicinale</b>	<b>Peso corporeo</b>	<b>Incremento della dose</b>	<b>Dose massima per iniezione</b>
15 mg/1,5 mL	5-53 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL	19-213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL	47 kg e oltre	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL	73 kg e oltre	1,0 mg	80 mg

Per i pazienti che assumono una dose giornaliera di 0,20 mg/kg di peso corporeo

<b>Dosaggio del medicinale</b>	<b>Peso corporeo</b>	<b>Incremento della dose</b>	<b>Dose massima per iniezione</b>
15 mg/1,5 mL	4-40 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL	14-160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL	35 kg e oltre	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL	55 kg e oltre	1,0 mg	80 mg

Per i pazienti che assumono una dose giornaliera di 0,25 mg/kg di peso corporeo

<b>Dosaggio del medicinale</b>	<b>Peso corporeo</b>	<b>Incremento della dose</b>	<b>Dose massima per iniezione</b>
15 mg/1,5 mL	3-32 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 mL	11-128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 mL	28 kg e oltre	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 mL	44 kg e oltre	1,0 mg	80 mg

Se, in base agli intervalli di peso corporeo, più di una penna Alhemo è adatta, deve essere scelta la penna con il dosaggio del medicinale più elevato. La penna a dosaggio più elevato contiene più dosi che possono essere somministrate, consentendo di utilizzare la penna per più giorni.

#### *Durata del trattamento*

Alhemo è indicato per il trattamento profilattico a lungo termine.

### *Dose dimenticata*

Concizumab può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata.

È importante che ogni paziente rispetti il proprio dosaggio giornaliero. L'aderenza è particolarmente importante durante le prime 4 settimane per garantire che sia stabilita in modo adeguato la dose di mantenimento corretta in base alla concentrazione plasmatica di concizumab alla Settimana 4 (vedere paragrafo 4.2 sulla posologia). I pazienti che saltano le dosi prima che sia stata stabilita la dose di mantenimento devono riprendere il trattamento il prima possibile alla dose giornaliera iniziale di 0,2 mg/kg e informare il proprio operatore sanitario.

### *Dosi saltate una volta stabilita la dose di mantenimento*

Le seguenti linee guida di dosaggio devono essere applicate **SOLO** quando un paziente ha dimenticato o trascurato di assumere la dose di mantenimento singola giornaliera.

- 1 dose giornaliera saltata: il paziente deve riprendere la dose di mantenimento giornaliera senza una dose aggiuntiva.
- Da 2 a 6 dosi giornaliere consecutive saltate: il paziente deve assumere la dose giornaliera due volte al giorno (in forma di due iniezioni separate, ciascuna corrispondente a una dose giornaliera) e poi continuare ad assumere la dose di mantenimento giornaliera il giorno successivo.
- 7 o più dosi giornaliere consecutive saltate: il paziente deve contattare immediatamente il proprio operatore sanitario. Il paziente potrebbe aver bisogno di ricevere una nuova dose di carico prima di continuare la propria dose di mantenimento giornaliera il giorno successivo, dopo attenta considerazione del quadro clinico.

In caso di dubbi, il paziente deve contattare il proprio operatore sanitario.

### *Gestione dei sanguinamenti intercorrenti*

In caso di sanguinamenti improvvisi non deve essere effettuato nessun aggiustamento della dose di Alhemo.

Se necessario durante la profilassi con concizumab, i medici devono discutere con il paziente e/o il caregiver della dose e del programma degli agenti bypassanti.

Il trattamento con FVIII, FIX o agenti bypassanti (ad es. rFVIIa o aPCC) può essere usato per i sanguinamenti improvvisi, e la dose e la durata dipenderanno dalla sede e dalla gravità del sanguinamento.

Per sanguinamenti lievi e moderati che richiedono un trattamento aggiuntivo con FVIII, FIX o agenti bypassanti (ad es. rFVIIa o aPCC), si raccomanda la dose approvata più bassa e l'intervallo di somministrazione come descritto nelle informazioni sul prodotto approvate. Inoltre, per l'aPCC si raccomanda una dose massima di 100 U/kg di peso corporeo entro 24 ore.

Per i sanguinamenti severi, si raccomanda di seguire lo schema di dosaggio indicato sulle informazioni sul prodotto approvate per il prodotto specifico in base al giudizio clinico.

### *Gestione in ambiente perioperatorio*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Alhemo in caso di interventi chirurgici minori.

Prima di sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori, consultare un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi emorragici. Poiché l'esperienza clinica nell'uso di concizumab durante gli interventi chirurgici maggiori è limitata, si raccomanda generalmente di sospendere concizumab almeno 4 giorni prima di un intervento chirurgico maggiore. La terapia con concizumab può essere ripresa 10-14 giorni dopo l'intervento alla stessa dose di mantenimento senza una nuova dose di carico, considerando il quadro clinico generale del paziente.

I criteri che definiscono l'intervento chirurgico maggiore sono qualsiasi procedura operatoria invasiva che richieda  $\geq 3$  dosi di terapia bypassante e/o il verificarsi di una o più delle seguenti condizioni:

- accesso a una cavità corporea
- attraversamento di una barriera mesenchimale (ad es. pleura, peritoneo o dura madre)
- apertura di un piano fasciale
- rimozione di un organo
- alterazione chirurgica della normale anatomia.

#### *Induzione dell'immunotolleranza (ITI)*

La sicurezza e l'efficacia dell'uso concomitante di concizumab nei pazienti che ricevono una continua ITI, una strategia di desensibilizzazione per l'eradicazione degli inibitori, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Se viene presa in considerazione la continuazione o l'inizio di concizumab durante l'ITI, deve essere eseguita un'attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi.

#### *Anziani*

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose (oltre all'impostazione della dose di mantenimento individuale) nei pazienti di età  $\geq 65$  anni. Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo 5.2.

#### *Compromissione renale*

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose (oltre all'impostazione della dose di mantenimento individuale) nei pazienti con compromissione renale. I dati disponibili nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave sono limitati o non sono disponibili, vedere paragrafo 5.2.

#### *Compromissione epatica*

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose (oltre all'impostazione della dose di mantenimento individuale) nei pazienti con compromissione epatica. I dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica sono limitati o non sono disponibili, vedere paragrafo 5.2.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di Alhemo in bambini di età  $< 12$  anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Alhemo è esclusivamente per uso sottocutaneo.

Concizumab è disponibile in una penna preriempita pronta per la somministrazione. Gli aghi non sono inclusi, vedere paragrafo 6.5.

Concizumab deve essere somministrato ogni giorno, in qualsiasi momento della giornata, non necessariamente alla stessa ora.

Concizumab può essere autosomministrato o somministrato da un caregiver, dopo aver ricevuto un'adeguata formazione da parte di un operatore sanitario e aver letto le Istruzioni per l'uso.

Concizumab deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea nell'addome o nella coscia ruotando ogni giorno la sede di iniezione. Le iniezioni sottocutanee non devono essere somministrate in aree in cui la pelle è dolente, livida, arrossata o dura o in aree in cui sono presenti nei o cicatrici.

Usare sempre un nuovo ago per ogni iniezione.

Ogni penna preriempita Alhemo è destinata all'uso da parte di un singolo paziente. Una penna preriempita Alhemo non deve essere condivisa tra i pazienti, anche se l'ago viene cambiato.

Per istruzioni complete sulla somministrazione di Alhemo, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità di tipo allergico di ipersensibilità si sono verificate con concizumab nel corso delle settimane iniziali di trattamento, inclusi il ricovero e l'interruzione permanente della terapia. I pazienti devono essere informati dei segni di reazioni acute di ipersensibilità.

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, raccomandare al paziente di interrompere l'uso di Alhemo e contattare il medico che deve garantire un trattamento adeguato.

##### Immunogenicità

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti anti-concizumab, osservato in alcuni pazienti, non ha comportato una perdita di efficacia (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, i pazienti con segni clinici di perdita di efficacia (ad esempio, aumento degli eventi di sanguinamento da rottura) devono essere valutati per valutarne l'eziologia e devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche se si sospetta la presenza di anticorpi neutralizzanti anti-concizumab.

##### Eventi tromboembolici

Negli studi clinici con concizumab sono stati segnalati casi di eventi tromboembolici arteriosi e venosi non fatali. Questi casi si sono verificati in pazienti con molteplici fattori di rischio, tra cui dosi elevate o dosi frequenti di trattamenti per i sanguinamenti improvvisi.

I pazienti trattati con concizumab devono essere informati e monitorati per la comparsa di segni e sintomi di eventi tromboembolici. In caso di sospetto di eventi tromboembolici, concizumab deve essere interrotto e devono essere avviati ulteriori esami diagnostici e un trattamento medico appropriato. Occorre considerare attentamente se il potenziale beneficio del trattamento con concizumab superi il potenziale rischio nei pazienti considerati ad alto rischio di eventi tromboembolici. Questa considerazione deve essere rivalutata periodicamente.

Nelle condizioni in cui il fattore tissutale è sovraespresso (ad es. malattia aterosclerotica avanzata, lesione da schiacciamento, tumore o setticemia), potrebbe esservi un rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravascolare disseminata (CID). In tali situazioni il beneficio del trattamento con concizumab deve essere valutato in rapporto al rischio di tali complicanze.

##### Effetti di concizumab sui test di coagulazione

La terapia con concizumab non produce cambiamenti clinicamente significativi nelle misurazioni standard della coagulazione, compresi il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) e il tempo di protrombina (PT).

## Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Questo medicinale contiene 0,25mg di polisorbato 80 per mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione**

Non sono state effettuati studi clinici di interazione tra farmaci. È stato condotto uno studio di tossicità di interazione tra farmaci con rFVIIa su scimmie cynomolgus trattate con concizumab. Non sono stati osservati segni di trombosi o altri eventi avversi nelle scimmie normocoagulanti quando sono state somministrate tre dosi consecutive di rFVIIa fino a 1 mg/kg in aggiunta a concizumab allo stato stazionario; vedere paragrafo 5.3.

Sono stati condotti studi di interazione tra farmaci *in vitro* ed *ex vivo* con rFVIIa, aPCC, rFVIII o rFIX nel sangue di pazienti emofiliaci sottoposti a trattamento profilattico con concizumab. Questi studi non hanno suggerito interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti.

Un aumento additivo e talvolta sinergico del picco di trombina, quantificato nel test di generazione della trombina, è stato osservato nel plasma di pazienti emofiliaci sottoposti a trattamento profilattico con concizumab in concomitanza con la presenza di rFVIII, rFIX o agenti bypassanti, inclusi rFVIIa e aPCC. A seconda delle concentrazioni di concizumab e degli agenti emostatici, l'impatto sul picco di trombina variava da additivo con tutti gli agenti emostatici a un effetto aggiuntivo del 40% con rFVIIa, un effetto aggiuntivo del 33% con aPCC, un effetto aggiuntivo del 22% con rFVIII e meno del 13% con rFIX.

L'aggiunta di concizumab al plasma contenente un analogo sequenza-identico (SIA) di emicizumab ha determinato un effetto sinergico del 33%, senza rafforzare la nota interazione positiva tra emicizumab-SIA e aPCC, né l'interazione negativa tra emicizumab-SIA e rFVIII. L'interazione farmacologica tra concizumab e rFVIIa è persistita quando associata a emicizumab-SIA.

Per indicazioni sull'uso di agenti bypassanti per il trattamento di episodi emorragici improvvisi in pazienti sottoposti a profilassi con concizumab, vedere paragrafo 4.2.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/Misure contraccettive nell'uomo e nella donna

Le donne in età fertile che ricevono concizumab devono utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con concizumab e fino a 7 settimane dopo la fine del trattamento. I benefici e i rischi tromboembolici del tipo di contraccettivi utilizzati devono essere valutati dal medico curante.

### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di concizumab in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con concizumab. Non è noto se concizumab possa causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza o se possa influire sulla capacità riproduttiva. Concizumab deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Non è noto se concizumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno nei primi giorni dopo il parto, riducendosi a basse concentrazioni poco dopo; di conseguenza,

un rischio per i neonati allatati con latte materno non può essere escluso durante questo breve periodo. Successivamente, concizumab potrebbe essere utilizzato durante l'allattamento al seno, se clinicamente necessario.

#### Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità, vedere paragrafo 5.3. Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. Pertanto, l'effetto di concizumab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Alhemo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di concizumab si basa sui dati provenienti da studi clinici. Le reazioni avverse al farmaco più gravi negli studi clinici con concizumab sono state eventi tromboembolici (0,9%) e ipersensibilità (0,3%).

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti ADR si basano sui dati della sorveglianza post-marketing e sui dati aggregati degli studi clinici NN7415-4159 (fase 1b), NN7415-4310 (fase 2), NN7415-4255 (fase 2), NN7415-4311 (fase 3) e NN7415-4307 (fase 3), durante i quali un totale di 320 pazienti di sesso maschile con emofilia A con e senza inibitori ed emofilia B con e senza inibitori ha ricevuto almeno una dose di concizumab come profilassi di routine. I pazienti sono stati esposti per un totale di 45 anni di esposizione negli studi clinici.

La Tabella 2 di seguito è stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Livello Termine Preferito). La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), molto raro ( $< 1/10\,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2 Reazioni avverse al farmaco da studi clinici aggregati con concizumab**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
Patologie vascolari	Eventi tromboembolici	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione	Molto comune

##### Descrizione di reazioni avverse selezionate

###### *Reazioni in sede di iniezione*

Le reazioni in sede di iniezione sono state segnalate negli studi clinici a dosi multiple. I sintomi più frequentemente riportati sono stati eritema in sede di iniezione (5,9%), lividi in sede di iniezione (4,4%) ed ematoma in sede di iniezione (4,1%). La maggior parte è stata segnalata come lieve.

## Popolazione pediatrica

Dei partecipanti allo studio clinico, 78 erano adolescenti (da  $\geq 12$  a < 18 anni). Il profilo di sicurezza era simile tra pazienti adolescenti e adulti e come previsto per il gruppo di età.

La sicurezza e l'efficacia di concizumab nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#).**

## **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza in caso di sovradosaggio di concizumab è limitata. Sono stati segnalati casi fino a 5 volte la dose prevista senza conseguenze cliniche. Un sovradosaggio accidentale può causare ipercoagulabilità e i pazienti devono contattare il proprio medico per il monitoraggio.

# **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri emostatici sistemicci: codice ATC: B02BX10.

### Meccanismo d'azione

Concizumab è un anticorpo inibitore della via del fattore tissutale (anti-TFPI, *anti-tissue factor pathway inhibitor*). TFPI è un inibitore del fattore Xa (FXa). Il legame di concizumab al TFPI impedisce l'inibizione di FXa da parte del TFPI. L'aumentata attività di FXa prolunga la fase di inizio della coagulazione e consente una generazione di trombina sufficiente per un'emostasi efficace. Concizumab agisce in modo indipendente da FVIII e FIX.

### Effetti farmacodinamici

Negli studii clinici NN7415-4311 e NN7415-4307, il TFPI libero medio (TFPI plasmatico non legato a concizumab) per i pazienti in profilassi con concizumab è diminuito rispettivamente dell'87% e dell'86%, nelle 24 ore dopo la somministrazione della dose di carico di concizumab ed è rimasto stabile nel tempo. Concizumab ha ripristinato la capacità di generazione della trombina riflessa dal picco medio di trombina nell'intervallo di valori plasmatici normali e il 94% dei pazienti aveva valori di picco di trombina entro l'intervallo di valori plasmatici normali (26–147 nM) al cut-off della Settimana 56 in entrambi gli studi. Sono stati segnalati livelli di picco della trombina transitoriamente e moderatamente elevati nel 37,6% dei pazienti nello studio NN7415-4311 e nel 22,1% dei pazienti nello studio NN7415-4307, senza problemi di sicurezza associati.

Livelli aumentati di fibrina D-dimero e frammento 1.2 sono stati riportati negli studi a dosi multiple. La concentrazione plasmatica di concizumab è positivamente correlata con la fibrina D-dimero e con i frammenti 1.2 di protrombina, a indicare l'effetto emostatico di concizumab. Non sono state osservate alterazioni clinicamente significative nei livelli di fibrinogeno, antitrombina e piastrine.

## Efficacia e sicurezza clinica

*Pazienti con emofilia A e B con inibitori (HAWI e HBWI) di età pari o superiore a 12 anni (NN7415-4311)*

Lo studio NN7415-4311 era uno studio clinico di fase 3 multinazionale, multicentrica, in aperto, volta a valutare l'efficacia e la sicurezza di concizumab per la profilassi degli episodi emorragici in 91 pazienti adulti (58 HAWI e 33 HBWI) e 42 adolescenti (22 HAWI e 20 HBWI) di sesso maschile con emofilia A o B con inibitori.

Lo studio clinico comprendeva 4 bracci, di cui due non randomizzati:

- Bracci 1 e 2: 52 pazienti precedentemente trattati al bisogno, sono stati randomizzati a nessuna profilassi (trattamento al bisogno con agenti bypassanti nel braccio 1) o profilassi con concizumab (nel braccio 2) con  $\geq 6$  sanguinamenti trattati nelle ultime 24 settimane o  $\geq 12$  sanguinamenti trattati nelle ultime 52 settimane prima dello screening o trasferiti dallo studio NN7415-4322
- Bracci 3 e 4: 81 pazienti aggiuntivi (53 HAWI e 28 HBWI) trattati con profilassi con concizumab.

I pazienti avevano un'età  $\geq 12$  anni e peso corporeo  $> 25$  kg, con emofilia A o B congenita di qualsiasi gravità con anamnesi documentata di inibitore ( $\geq 0,6$  BU), che avevano ricevuto una prescrizione di agenti bypassanti nelle ultime 24 settimane prima dello screening o che necessitavano di un trattamento con tali agenti.

I pazienti hanno ricevuto un regime di dosaggio in linea con le raccomandazioni dell'RCP (Riassunto delle caratteristiche del prodotto).

L'obiettivo primario dello studio era confrontare l'effetto della profilassi con concizumab rispetto all'assenza di profilassi (trattamento al bisogno con agenti bypassanti) nel ridurre il numero di episodi emorragici in pazienti adulti e adolescenti con emofilia A o B con inibitori (vedere Tabella 3). Utilizzando un modello binomiale negativo, è stato stimato un rapporto dei tassi annualizzati di sanguinamento (ABR, *annualised bleeding rates*) di 0,14 ( $p < 0,001$ ), corrispondente a una riduzione dell'ABR dell'86% per i soggetti in profilassi con concizumab rispetto all'assenza di profilassi. Un'ulteriore analisi che include tutte le informazioni disponibili secondo il principio ITT mostra un rapporto stimato degli ABR di 0,20 (IC al 95% [0,09; 0,45],  $p < 0,001$ ).

Inoltre, è stato calcolato il numero di pazienti con zero episodi emorragici.

Gli ABR mediani e il numero di pazienti con zero episodi emorragici sono mostrati nella Tabella 3.

L'efficacia è stata valutata anche quando tutti i pazienti nei bracci 2, 3 e 4 avevano completato almeno 56 settimane di trattamento e i risultati erano coerenti con i risultati presentati nella Tabella 3.

**Tabella 3 Tasso annualizzato di sanguinamento con profilassi con concizumab rispetto all'assenza di profilassi in pazienti con emofilia A con inibitori ed emofilia B con inibitori di età  $\geq 12$  anni (NN7415-4311, bracci 1 e 2)**

	<b>HAWI e HBWI Profilassi con concizumab N=33</b>	<b>HAWI e HBWI nessuna profilassi N=19</b>	<b>Rapporto ABR [IC al 95%]</b>
<b>Sanguinamenti spontanei e traumatici trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	2,1 [1,32; 3,46]	14,8 [8,96; 24,35]	0,14 [0,07; 0,29]
ABR mediano (Min; Max)	0,00 (0,0; 66,4)	9,76 (0,0; 94,7)	

	<b>HAWI e HBWI Profilassi con concizumab N=33</b>	<b>HAWI e HBWI nessuna profilassi N=19</b>	<b>Rapporto ABR [IC al 95%]</b>
# pazienti con 0 sanguinamenti e che hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	17 (51,5%)	1 (5,3%)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che non hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	4 (12,1%)	1 (5,3%)	
<b>Emartri trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	1,7 [1,00; 2,97]	11,4 [6,60; 19,68]	0,15 [0,07; 0,32]
<b>Numero di emartri trattati nelle articolazioni bersaglio</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	1,4 [0,40; 4,80]	6,8 [2,00; 22,87]	0,21 [0,04; 1,17]
<b>Sanguinamenti trattati e non trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	5,2 [3,43; 8,02]	15,8 [9,59; 26,10]	0,33 [0,17; 064]

# – Numero di; HAWI – emofilia A con inibitori; HBWI – emofilia B con inibitori; ABR – tasso annualizzato di sanguinamento; Definizioni di sanguinamento conformi ai criteri della Federazione mondiale dell'emofilia.

L'efficacia è stata valutata nei pazienti con emofilia A e B con inibitori quando tutti i pazienti nei bracci 1 e 2 avevano completato la parte principale dello studio clinico (almeno 24 o almeno 32 settimane, rispettivamente), confrontando il numero di episodi emorragici trattati tra la profilassi con Alhemo (braccio 2) e nessuna profilassi (braccio 1).

Gli ABR medi stimati e i rapporti ABR associati si basano su una regressione binomiale negativa con il numero di sanguinamenti del paziente analizzato in funzione del regime di trattamento randomizzato, il tipo di emofilia (HAWI o HBWI), la frequenza dei sanguinamenti ( $< 9$  o  $\geq 9$  episodi emorragici durante le ultime 24 settimane precedenti lo screening) e il logaritmo della durata del periodo di osservazione inclusi come compensazione nel modello. Gli ABR medi stimati sono stime marginali basate sulla distribuzione della covariata presente nella popolazione in studio. Il modello statistico per gli emartri trattati nelle articolazioni bersaglio è adatto solo per i pazienti che presentano articolazioni bersaglio al basale.

#### *Emofilia A e B (HA e HB) di età pari o superiore a 12 anni (NN7415-4307)*

Lo studio NN7415-4307 è stato uno studio di fase 3 multinazionale, multicentrico e in aperto, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di concizumab per il trattamento profilattico degli episodi emorragici in 118 pazienti maschi adulti (67 HA e 51 HB) e 38 adolescenti (23 HA e 15 HB) affetti da emofilia A o B senza inibitori.

Lo studio era composto da 4 bracci, inclusi due bracci non randomizzati:

- Bracci 1 e 2: 63 pazienti (27 HA e 36 HB) precedentemente trattati al bisogno, sono stati randomizzati a nessuna profilassi (FVIII/FIX al bisogno, braccio 1) o profilassi con concizumab (braccio 2), con stratificazione per tipo di emofilia (HA, HB) e precedente tasso di sanguinamento a 24 settimane ( $< 9$  o  $\geq 9$ )
- Bracci 3 e 4: 93 pazienti aggiuntivi (63 HA e 30 HB) trattati con profilassi con concizumab, di cui
  - 29 pazienti HA e 22 pazienti HB precedentemente trattati con profilassi con il fattore nello studio NN7415-4322 (non interventistico, trattato secondo la pratica clinica di routine), utilizzato per il confronto intra-paziente
  - 34 pazienti HA e 8 pazienti HB assegnati al trattamento con profilassi con concizumab.

I pazienti avevano un'età  $\geq 12$  anni e un peso corporeo  $> 25$  kg, erano affetti da emofilia A congenita grave (FVIII  $< 1\%$ ) o emofilia B moderata/grave (FIX  $\leq 2\%$ ) e avevano ricevuto una prescrizione, o

necessitavano di un trattamento con un prodotto contenente fattori della coagulazione nelle ultime 24 settimane prima dello screening. I pazienti avevano ricevuto un regime posologico in linea con le raccomandazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

L'obiettivo primario dello studio era confrontare l'effetto della profilassi con concizumab rispetto all'assenza di profilassi (trattamento al bisogno con prodotti a base di FVIII/FIX) nella riduzione del numero di episodi emorragici in pazienti adulti e adolescenti con emofilia A grave o emofilia B moderata/grave (vedere Tabelle 4 e 5). L'efficacia è stata valutata separatamente nei pazienti con HA e HB senza inibitori, quando tutti i pazienti dei bracci 1, 2 e 4 avevano completato la parte principale dello studio (24 settimane nel braccio 1, almeno 32 settimane nei bracci 2 e 4).

La superiorità della profilassi con concizumab rispetto all'assenza di profilassi è stata confermata confrontando la riduzione del numero di episodi emorragici nel braccio 1 e nel braccio 2, in pazienti adulti e adolescenti con HA o HB. Utilizzando un modello binomiale negativo, il rapporto dei tassi annualizzati di sanguinamento (ABR) è stato stimato a 0,14 ( $p < 0,001$ ) per i pazienti con HA, corrispondente a una riduzione dell'ABR dell'86% per i soggetti in profilassi con concizumab rispetto a nessuna profilassi. Utilizzando lo stesso modello per i pazienti con HB, il rapporto è stato stimato a 0,21 ( $p < 0,001$ ), corrispondente a una riduzione dell'ABR del 79% per i soggetti in profilassi con concizumab rispetto a nessuna profilassi.

**Tabella 4 Tasso annualizzato di sanguinamento con profilassi con concizumab rispetto all'assenza di profilassi in pazienti con emofilia A senza inibitori di età  $\geq 12$  anni (NN7415-4307, bracci 1 e 2)**

	<b>HA Profilassi con concizumab N=18</b>	<b>HA nessuna profilassi N=9</b>	<b>Rapporto ABR [IC al 95%]</b>
<b>Sanguinamenti spontanei e traumatici trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	3,5 [2,18; 5,54]	24,5 [14,50; 41,48]	0,14 [0,07; 0,29]
ABR mediano (Min; Max)	2,92 (0,0; 29,5)	19,57 (3,3; 71,7)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	6 (33,3%)	0 (0,0%)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che non hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Emartri trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	2,8 [1,71; 4,56]	17,6 [10,19; 30,39]	0,16 [0,08; 0,33]
<b>Numero di emartri trattati nelle articolazioni bersaglio</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	2,0 [1,19; 3,47]	8,8 [4,84; 15,91]	0,23 [0,11; 0,48]
<b>Sanguinamenti trattati e non trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	6,2 [4,03; 9,48]	26,8 [15,37; 46,72]	0,23 [0,11; 0,47]

# – Numero di; HA – emofilia A; ABR – tasso annualizzato di sanguinamento; Definizioni di sanguinamento conformi ai criteri della Federazione mondiale dell'emofilia.

L'efficacia è stata valutata nei pazienti con emofilia A quando tutti i pazienti nei bracci 1 e 2 avevano completato la parte principale dello studio clinico (almeno 24 o almeno 32 settimane, rispettivamente), confrontando il numero di episodi emorragici trattati tra la profilassi con concizumab (braccio 2) e nessuna profilassi (braccio 1).

Gli ABR medi stimati e i rapporti ABR associati si basano su una regressione binomiale negativa con il numero di sanguinamenti del paziente analizzato in funzione del regime di trattamento randomizzato e la frequenza dei sanguinamenti (< 9 o  $\geq 9$  episodi emorragici durante le ultime 24 settimane precedenti lo screening) e il logaritmo della durata del periodo di osservazione inclusi come compensazione nel modello. Gli ABR medi stimati sono stime marginali basate sulla distribuzione della covariata presente nella popolazione in studio. Il modello si basa su tutti i pazienti randomizzati e tiene conto dell'uso

della terapia ausiliaria. Il modello statistico per gli emartri trattati nelle articolazioni bersaglio è adatto solo per i pazienti che presentano articolazioni bersaglio al basale.

**Tabella 5 Tasso annualizzato di sanguinamento con profilassi con concizumab rispetto all'assenza di profilassi in pazienti con emofilia B senza inibitori di età  $\geq 12$  anni (NN7415-4307, bracci 1 e 2)**

	<b>HB Profilassi con concizumab N=24</b>	<b>HB Nessuna profilassi N=12</b>	<b>Rapporto ABR [IC al 95%]</b>
<b>Sanguinamenti spontanei e traumatici trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	3,2 [2,00; 5,22]	15,4 [8,55; 27,78]	0,21 [0,10; 0,45]
ABR mediano (Min; Max)	1,62 (0,0; 11,9)	14,92 (0,0; 50,9)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	10 (41,7%)	1 (8,3%)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che non hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	
<b>Emartri trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	2,7 [1,58; 4,72]	13,1 [6,63; 26,01]	0,21 [0,09; 0,50]
<b>Numero di emartri trattati nelle articolazioni bersaglio</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	1,9 [0,95; 3,67]	5,4 [2,22; 13,21]	0,34 [0,11; 1,06]
<b>Sanguinamenti trattati e non trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	4,2 [2,71; 6,37]	20,2 [11,90; 34,17]	0,21 [0,10; 0,41]

# – Numero di; HB – emofilia B; ABR – tasso annualizzato di sanguinamento; Definizioni di sanguinamento conformi ai criteri della Federazione mondiale dell'emofilia.

L'efficacia è stata valutata nei pazienti con emofilia B quando tutti i pazienti nei bracci 1 e 2 avevano completato la parte principale dello studio clinico (almeno 24 o almeno 32 settimane, rispettivamente), confrontando il numero di episodi emorragici trattati tra la profilassi con concizumab (braccio 2) e nessuna profilassi (braccio 1).

Gli ABR medi stimati e i rapporti ABR associati si basano su una regressione binomiale negativa con il numero di sanguinamenti del paziente analizzato in funzione del regime di trattamento randomizzato e la frequenza dei sanguinamenti ( $< 9$  o  $\geq 9$  episodi emorragici durante le ultime 24 settimane precedenti lo screening) e il logaritmo della durata del periodo di osservazione inclusi come compensazione nel modello. Gli ABR medi stimati sono stime marginali basate sulla distribuzione della covariata presente nella popolazione in studio. Il modello si basa su tutti i pazienti randomizzati e tiene conto dell'uso della terapia ausiliaria. Il modello statistico per gli emartri trattati nelle articolazioni bersaglio è adatto solo per i pazienti che presentano articolazioni bersaglio al basale.

L'obiettivo secondario dello studio era confrontare l'effetto della profilassi con concizumab rispetto al precedente trattamento profilattico dei pazienti con prodotti a base di FVIII e FIX a emivita standard o a emivita prolungata nel ridurre il numero di episodi emorragici in pazienti adulti e adolescenti con HA o HB senza inibitori (vedere Tabelle 6 e 7). Il rapporto di frequenza stimato (IC al 95%) per ABR è stato 1,39 (0,73; 2,63) per HA e 1,75 (0,81; 3,78) per HB.

**Tabella 6 Confronto intra-paziente del tasso annualizzato di sanguinamento con profilassi con concizumab rispetto alla precedente profilassi con FVIII in pazienti con emofilia A senza inibitori di età ≥ 12 anni (NN7415-4307, braccio 4 rispetto a NN7415-4322)**

	HA Profilassi con concizumab N=29	HA Precedente profilassi con FVIII N=29	Rapporto ABR [IC al 95%]
<b>Sanguinamenti spontanei e traumatici trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	5,1 [2,71; 9,65]	3,7 [2,51; 5,42]	1,39 [0,73; 2,63]
ABR mediano (Min; Max)	2,33 (0,0; 46,7)	2,17 (0,0; 13,5)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	11 (37,9%)	10 (34,5%)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che non hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	0 (0,0%)		
<b>Emartri trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	3,9 [1,35; 7,58]	2,6 [1,80; 3,72]	1,50 [0,69; 3,28]
<b>Sanguinamenti trattati e non trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	5,5 [3,13; 9,79]	3,9 [2,68; 5,57]	1,43 [0,80; 2,55]

# – Numero di; HA – emofilia A; ABR – tasso annualizzato di sanguinamento; Definizioni di sanguinamento conformi ai criteri della Federazione mondiale dell'emofilia.

L'efficacia è stata valutata nei pazienti con emofilia A quando tutti i pazienti nei bracci 1 e 2 avevano completato la parte principale dello studio clinico (almeno 24 o almeno 32 settimane, rispettivamente), confrontando il numero di episodi emorragici trattati tra la profilassi con concizumab (braccio 4) e la precedente profilassi (NN7415-4322).

Gli ABR medi stimati e i rapporti ABR associati si basano su una regressione binomiale negativa con il numero di sanguinamenti del paziente analizzato in funzione del regime di trattamento randomizzato e il logaritmo della durata del periodo di osservazione inclusi come compensazione nel modello e misurazioni ripetute intra-paziente incorporate utilizzando una matrice di covarianza non strutturata. La non inferiorità è stata confermata se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% del rapporto ABR era inferiore a 2,0.

**Tabella 7 Confronto intra-paziente del tasso annualizzato di sanguinamento con profilassi con concizumab rispetto alla precedente profilassi con FIX in pazienti con emofilia B senza inibitori di età ≥ 12 anni (NN7415-4307, braccio 4 rispetto a NN7415-4322)**

	HB Profilassi con concizumab N=22	HB Precedente profilassi con FIX N=22	Rapporto ABR [IC al 95%]
<b>Sanguinamenti spontanei e traumatici trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	5,4 [2,27; 12,91]	3,1 [2,07; 4,62]	1,75 [0,81; 3,78]
ABR mediano (Min; Max)	1,44 (0,0; 50,6)	2,07 (0,0; 10,6)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che hanno completato 24 settimane di trattamento (%)	9 (40,9%)	7 (31,8%)	
# pazienti con 0 sanguinamenti e che non hanno	1 (4,5%)		

	<b>HB Profilassi con concizumab N=22</b>	<b>HB Precedente profilassi con FIX N=22</b>	<b>Rapporto ABR [IC al 95%]</b>
completato 24 settimane di trattamento (%)			
<b>Emartri trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	4,2 [1,94; 8,95]	2,6 [1,69; 4,13]	1,58 [0,80; 3,11]
<b>Sanguinamenti trattati e non trattati</b>			
ABR medio stimato [IC al 95%]	6,4 [2,94; 13,68]	3,4 [2,22; 5,10]	1,89 [0,90; 3,95]

# – Numero di; HB – emofilia B; ABR – tasso annualizzato di sanguinamento; Definizioni di sanguinamento conformi ai criteri della Federazione mondiale dell'emofilia.

L'efficacia è stata valutata nei pazienti con emofilia B quando tutti i pazienti nei bracci 1 e 2 avevano completato la parte principale dello studio clinico (almeno 24 o almeno 32 settimane, rispettivamente), confrontando il numero di episodi emorragici trattati tra la profilassi con concizumab (braccio 4) e la precedente profilassi (NN7415-4322).

Gli ABR medi stimati e i rapporti ABR associati si basano su una regressione binomiale negativa con il numero di sanguinamenti del paziente analizzato in funzione del regime di trattamento randomizzato e il logaritmo della durata del periodo di osservazione inclusi come compensazione nel modello e misurazioni ripetute intra-paziente incorporate utilizzando una matrice di covarianza non strutturata. La non inferiorità è stata confermata se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% del rapporto ABR era inferiore a 2,0.

Lo studio ha anche valutato l'efficacia della profilassi con concizumab, in pazienti affetti da HA e HB senza inibitori, nel ridurre il numero di sanguinamenti spontanei trattati, emartri trattati, emartri trattati nelle articolazioni bersaglio e tutti i sanguinamenti (trattati e non trattati). I tassi di sanguinamento spontaneo (ABR) mediani e il numero di pazienti con zero sanguinamenti sono riportati nelle Tabelle 4 e 5 (bracci randomizzati 1 e 2) e nelle Tabelle 6 e 7 (confronto intra-paziente nel braccio 4).

L'efficacia è stata valutata anche quando tutti i pazienti dei bracci 2, 3 e 4 avevano completato almeno 56 settimane di trattamento, e i risultati erano coerenti con quelli presentati in Tabella 4 e 5.

#### Trattamento dei sanguinamenti improvvisi nelle sperimentazioni cliniche

Durante l'uso del regime posologico di concizumab e della guida per i sanguinamenti intercorrenti al paragrafo 4.2, i sanguinamenti sono stati trattati in modo efficace e sicuro senza che venisse osservato alcun evento tromboembolico. La sicurezza e l'efficacia dell'uso concomitante del regime posologico di profilassi di concizumab e del trattamento dei sanguinamenti intercorrenti sono stati confermati nella studio clinico NN7415-4311 e NN7415-4307 ( $\geq 56$  settimane per i bracci di trattamento con concizumab). Un totale di 408 episodi emorragici nello studio NN7415-4311 è stato trattato con rFVIIa (maggioranza) e FEIBA mentre un totale di 662 episodi emorragici nello studio NN7415-4307 sono stati trattati con FVIII e FIX..

#### Immunogenicità

Durante i periodi di trattamento negli studi clinici NN7415-4159 (11 settimane), NN7415-4310 e NN7415-4255 ( $\geq 76$  settimane), NN7415-4311 ( $\geq 56$  settimane per i bracci di trattamento con concizumab) e NN7415-4307 ( $\geq 56$  settimane per i bracci di trattamento con concizumab), 71 pazienti trattati con concizumab su 320 (22,2%) sono risultati positivi agli anticorpi anti-concizumab; di questi, 18 pazienti (5,6%) sono risultati positivi al test per gli anticorpi neutralizzanti *in vitro*. In 2 (2,8%) dei 71 pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-concizumab, gli anticorpi neutralizzanti *in vitro* erano in concomitanza con il ripristino dei livelli di TFPI libero. Nei restanti 69 pazienti (97,2%), non è stato identificato alcun effetto clinicamente significativo degli anticorpi su farmacocinetica, farmacodinamica, sicurezza o efficacia di concizumab.

## Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con concizumab in una o più sottopopolazioni della popolazione pediatrica per il trattamento dell’emofilia A congenita con inibitori o senza inibitori e dell’emofilia B congenita con inibitori o senza inibitori (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che l’esposizione sistemica a concizumab, misurata mediante AUC e C<sub>max</sub>, aumentava con l’aumento della dose in modo maggiore rispetto alla proporzionalità della dose. Questo comportamento farmacocinetico non lineare è causato dalla disposizione del farmaco mediata dal bersaglio (TMDD, *target-mediated drug disposition*) che si verifica quando concizumab si lega al TFPI ancorato alle cellule endoteliali con successiva eliminazione del complesso farmaco-target. Si tratta di un processo saturabile e l’entità dell’eliminazione di concizumab mediante TMDD è determinata dalla quantità di TFPI ancorato a cellule endoteliali. Ciò determina una rapida eliminazione/clearance elevata a basse concentrazioni di concizumab (dove la via non lineare è dominante) e un’eliminazione più lenta/clearance inferiore a concentrazioni di concizumab più elevate (dove la via lineare è dominante).

L’esposizione a concizumab era simile tra emofilia A e B con inibitori o senza inibitori.

Le medie geometriche delle concentrazioni di concizumab allo stato stazionario alla settimana 24 sono mostrate nella Tabella 4. Le concentrazioni plasmatiche pre-dose (di valle, C<sub>trough</sub>) sono rimaste stabili durante le 56 settimane di trattamento.

**Tabella 8 Concentrazioni plasmatiche di concizumab allo stato stazionario durante l’intervallo di somministrazione di 24 ore alla settimana 24**

Parametri	HA N=73*	HB N=54*	HAwI N=62*	HBwI N=37*
C <sub>max,ss</sub> (ng/mL), media geometrica (CV%)	1028,7 (129%)	721,8 (164%)	1165,9 (147%)	1168,9 (103%)
C <sub>trough,ss</sub> (ng/mL), media geometrica (CV%)	724,4 (153%)	554,9 (216%)	652,1 (256%)	689,6 (172%)
Rapporto C <sub>max</sub> / C <sub>trough</sub> , media (SD)	1,4 (0,4)	1,6 (0,6)	2,6 (6,6)	1,5 (0,5)

C<sub>max,ss</sub> = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario.

C<sub>trough,ss</sub> = concentrazione plasmatica pre-dose (di valle, C<sub>trough</sub>) allo stato stazionario.

\*in base al regime di dosaggio di concizumab.

## Assorbimento

Dopo una somministrazione sottocutanea di una dose singola di 0,05-3 mg/kg di concizumab in soggetti sani ed emofiliaci, il tempo alla concentrazione plasmatica massima di concizumab (t<sub>max</sub>) era compreso nell’intervallo da 8 ore a 99 ore (4,1 giorni).

## Biotrasformazione

Concizumab è un anticorpo e, come altre proteine di grandi dimensioni, viene principalmente catabolizzato dalla proteolisi lisosomiale in aminoacidi, che vengono successivamente escreti o riutilizzati dall’organismo. Si prevede che concizumab segua questa via catabolica sia per la via di eliminazione non lineare tramite TMDD sia per la via di eliminazione lineare tramite il legame del recettore Fc, che è comune per gli anticorpi.

## Eliminazione

Sia la via lineare sia quella non lineare contribuiscono all'eliminazione di concizumab. Un'emivita terminale in soggetti sani ed emofiliaci trattati con una singola dose sottocutanea di 0,25–3 mg/kg è stata misurata nell'intervallo da 39 ore (1,6 giorni) a 195 ore (8,1 giorni). A livelli di stato stazionario, dove l'eliminazione lineare diventa dominante, l'emivita totale può essere più lunga.

## Popolazioni speciali

### *Età*

L'età non ha avuto alcun effetto sull'esposizione a concizumab nei pazienti con emofilia A o B con inibitori o senza inibitori. La popolazione in studio rientrava nella fascia di età compresa tra 12 e 68 anni.

### *Compromissione renale*

Sono disponibili dati limitati sulla compromissione renale. Dei 256 pazienti trattati con il regime di dosaggio di concizumab previsto nello studio NN7415-4311 e NN7415-4307, 19 pazienti avevano una compromissione renale lieve (eGFR tra 60 e 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e 1 paziente aveva una compromissione renale moderata (eGFR tra 30 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) al momento della somministrazione della dose di carico. Non è stato osservato alcun impatto sull'esposizione a concizumab. Non sono disponibili dati sulla compromissione renale grave.

### *Compromissione epatica*

I dati disponibili sulla compromissione epatica sono limitati o non sono disponibili. Dei 256 pazienti trattati con il regime di dosaggio di concizumab previsto nello studio NN7415-4311 e NN7415-4307, 9 pazienti presentavano compromissione epatica (ALT o AST  $\geq$  1,5 x ULN) al momento della somministrazione della dose di carico. Non è stato osservato alcun impatto sull'esposizione a concizumab.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

La formazione farmacologicamente mediata di trombi è stata osservata in uno studio tossicologico di 52 settimane condotto su scimmie cynomolgus a dosi sottocutanee di  $\geq$  1 mg/kg/die (corrispondente a 300 volte l'esposizione umana basata su AUC<sub>0-24h</sub>).

## Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di concizumab né studi per determinare gli effetti di concizumab sulla genotossicità.

## Fertilità

In uno studio di tossicità di 26 settimane condotto su scimmie cynomolgus di sesso maschile e femminile sessualmente mature con dosi sottocutanee fino a 9 mg/kg/die (corrispondenti a 3 400 volte l'esposizione umana, in base all'AUC<sub>0-24h</sub>), concizumab non ha influito sulla fertilità (dimensione testicolare, funzionalità degli spermatozoi o durata del ciclo mestruale) e non ha causato nessuna variazione negli organi riproduttivi maschili o femminili.

## Teratogenicità

Non ci sono dati disponibili relativi ai potenziali effetti indesiderati di concizumab sullo sviluppo embriofetale.

## Interazione farmaco-farmaco

In uno studio di tossicità di interazione farmaco-farmaco di 28 giorni condotto su scimmie cynomolgus con dosaggio giornaliero di 1 mg/kg di concizumab, per raggiungere lo stato stazionario sono state somministrate agli animali trattati con concizumab tre dosi endovenose consecutive di rFVIIa fino a 1 mg/kg a intervalli di 2 ore. Non sono stati osservati eventi avversi a un'esposizione a concizumab corrispondente a 200 volte l'esposizione umana, in base all'AUC<sub>0-24h</sub>.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-arginina cloridrato  
L-istidina  
Sodio Cloruro  
Saccarosio  
Polisorbato 80 (E 433)  
Fenolo  
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) (E 507)  
Sodio Idrossido (per l'aggiustamento del pH) (E 524)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Prima del primo utilizzo

3 anni

#### Dopo il primo utilizzo

Conservare per un massimo di 4 settimane a una temperatura fino a 30 °C o in frigorifero.

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 28 giorni a 30 °C o in frigorifero. Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un periodo massimo di 28 giorni a 30 °C o in frigorifero. Differenti tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

#### Prima del primo utilizzo

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare. Tenere lontano dall'elemento di raffreddamento in frigorifero.

#### Dopo il primo utilizzo

Conservare la penna preriempita con il cappuccio per proteggere la soluzione dalla luce.

Conservare la penna preriempita senza l'ago inserito. Ciò garantisce un dosaggio accurato e previene contaminazione, infezione e perdite.

Non congelare. Tenere lontano dall'elemento di raffreddamento in frigorifero.

Alhemo deve essere protetto dal calore e dalla luce e non deve essere conservato alla luce diretta del sole.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Alhemo è fornito in una penna preriempita monouso multidoso portatile, composta da una cartuccia di vetro da 1,5 mL o 3 mL sigillata in un iniettore a penna, realizzato con componenti in plastica e molle metalliche. La cartuccia è chiusa sul fondo con un disco in gomma e sulla parte superiore con un disco in gomma laminata sigillato con un cappuccio in alluminio. I dischi in gomma non sono realizzati con lattice di gomma naturale.

La penna preriempita è confezionata in una scatola. Alhemo è disponibile nelle seguenti confezioni e il pulsante di somministrazione e il portacartuccia sull'iniettore a penna sono provvisti di un codice colore in base al dosaggio:

- 15 mg/1,5 mL (blu): confezione singola contenente 1 penna preriempita e confezione multipla contenente 5 penne preriempite (5 confezioni da 1 penna).
- 60 mg/1,5 mL (marrone): confezione singola contenente 1 penna e confezione multipla contenente 5 penne preriempite (5 confezioni da 1 penna).
- 150 mg/1,5 mL (oro): confezione singola contenente 1 penna per confezione e confezione multipla contenente 5 penne preriempite (5 confezioni da 1 penna).
- 300 mg/3 mL (oro): 1 penna per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi per iniezione non sono inclusi. Alhemo è studiato per l'uso con aghi NovoFine Plus o NovoFine calibro 32 con lunghezza di 4 mm. Se si utilizzano aghi di lunghezza superiore a 4 mm, è necessario utilizzare tecniche che riducano al minimo il rischio di iniezione intramuscolare, ad es. eseguendo l'iniezione in una plica cutanea tenuta con delicatezza.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per un'iniezione più confortevole, lasciare riscaldare il medicinale a temperatura ambiente se è stato conservato in frigorifero. Non utilizzare fonti di riscaldamento artificiale.

Ispezionare visivamente la soluzione prima dell'uso. Alhemo nella finestra della penna è un liquido da limpido a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo, privo di particelle visibili. Sono accettabili particelle proteiche da traslucide a bianche.

Non utilizzare se il medicinale è scolorito.

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione del medicinale sono riportate nelle "Istruzioni per l'uso".

Gli adolescenti e i pazienti magri devono essere istruiti a utilizzare tecniche che riducano al minimo il rischio di iniezione intramuscolare, ad es. effettuando l'iniezione in una plica cutanea tenuta con delicatezza.

Qualsiasi medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità conformità alle disposizioni locali.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle 1  
DK-2880 Bagsvaerd  
Danimarca

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/001  
EU/1/24/1881/002  
EU/1/24/1881/003  
EU/1/24/1881/004  
EU/1/24/1881/005  
EU/1/24/1881/006  
EU/1/24/1881/007

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 Dicembre 2024

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Patheon Biologics LLC  
4766 LaGuardia Drive,  
St. Louis, MO 63134  
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle 1  
2880 Bagsvaerd  
Danimarca

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il materiale educativo per gli operatori sanitari deve includere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- Guida per gli operatori sanitari con i seguenti punti chiave:
  - Breve introduzione a concizumab e al rischio di eventi tromboembolici.
  - Guida all'uso di concizumab comprendente le seguenti informazioni:
    - o I medici devono discutere con il paziente e/o con chi se ne prende cura la dose e il programma degli agenti bypassanti, se necessari durante la profilassi concizumab.
    - o Occorre prestare attenzione quando il paziente è ad alto rischio di sviluppare eventi tromboembolici.
    - o I pazienti devono essere informati e monitorati sulla comparsa di segni e sintomi di eventi tromboembolici.
    - o In caso di sospetto di eventi tromboembolici, concizumab deve essere interrotto e devono essere avviate ulteriori indagini e un trattamento medico appropriato.
  - Ricordare di distribuire il materiale educativo a tutti i pazienti e di assicurarsi che lo leggano e lo comprendano.
  - Ricordare che a tutti i pazienti in trattamento con concizumab deve essere consegnata una scheda di allerta per il paziente e ricordare loro di portarla sempre con sé e di mostrarla agli operatori sanitari che li hanno in cura.
  - Ricordare di segnalare qualsiasi evento avverso associato all'uso di concizumab.

Il materiale educativo per i pazienti/assistanti deve includere:

- Il foglio illustrativo.
- Guida per i pazienti/assistanti con i seguenti messaggi chiave:
  - Breve introduzione a concizumab e al rischio di eventi tromboembolici.
  - Descrizione dei segni e dei sintomi degli eventi tromboembolici.
  - Promemoria per interrompere l'uso di concizumab in caso di sintomi e contattare immediatamente il medico.
  - Ricordare di portare sempre con sé la propria scheda paziente e di mostrarla agli operatori sanitari che potrebbero avere in cura il paziente.
  - Ricordare di segnalare qualsiasi evento avverso al proprio medico curante.
- Scheda di allerta per il paziente con i seguenti elementi chiave:
  - Promemoria per portare sempre con sé la scheda e mostrarla agli operatori sanitari per informarli sul trattamento concizumab e sul rischio di eventi tromboembolici.
  - Dati di contatto del medico che prescrive concizumab al paziente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 15 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 15 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (10 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 10 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

Data di apertura: \_\_\_\_\_

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

## **12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/001

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Alhemo 15 mg

## **17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA, CONFEZIONE MULTIPLA (con blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 15 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 15 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (10 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 10 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 5 penne preriempite (5 confezioni da 1)

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Alhemo 15 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERNA NELLA CONFEZIONE MULTIPLA (senza blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 15 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 15 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (10 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 10 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO****Soluzione iniettabile**

1 penna preriempita. Componente di una confezione multipla; non può essere venduto separatamente

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

Data di apertura: \_\_\_\_\_

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

## **12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/002

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## **18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Alhemo 15 mg/1,5 mL iniezione  
concizumab  
SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,5 mL

**6. ALTRO**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 60 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 60 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (40 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 40 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Alhemo 60 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA, CONFEZIONE MULTIPLA (con blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 60 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 60 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (40 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 40 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 5 penne preriempite (5 confezioni da 1)

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Alhemo 60 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERNA NELLA CONFEZIONE MULTIPLA (senza blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 60 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 60 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (40 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 40 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO****Soluzione iniettabile**

1 penna preriempita. Componente di una confezione multipla; non può essere venduto separatamente

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Alhemo 60 mg/1,5 mL iniezione  
concizumab  
SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,5 mL

**6. ALTRO**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 150 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 150 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (100 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 100 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

Data di apertura: \_\_\_\_\_

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

## **12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/005

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Alhemo 150 mg

## **17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA, CONFEZIONE MULTIPLA (con blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 150 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 150 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (100 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 100 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 5 penne preriempite (5 confezioni da 1)

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Alhemo 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERNA NELLA CONFEZIONE MULTIPLA (senza blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 150 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 150 mg di concizumab in 1,5 mL di soluzione (100 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 100 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO****Soluzione iniettabile**

1 penna preriempita. Componente di una confezione multipla; non può essere venduto separatamente

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

Data di apertura: \_\_\_\_\_

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

## **12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/006

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## **18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Alhemo 150 mg/1,5 mL iniezione  
concizumab  
SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,5 mL

**6. ALTRO**

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alhemo 300 mg/3 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni penna preriempita contiene 300 mg di concizumab in 3 mL di soluzione (100 mg/mL)  
1 mL di soluzione contiene 100 mg di concizumab,

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e  
sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

uso sottocutaneo

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere le istruzioni

Foglio illustrativo sotto la penna

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo il primo utilizzo: usare entro 4 settimane

Data di apertura: \_\_\_\_\_

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Prima dell'uso: conservare in frigorifero Non congelare.

Dopo il primo utilizzo: conservare in frigorifero o fuori dal frigorifero, ma mantenere a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare o conservare alla luce diretta del sole.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la penna con un ago inserito.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

## **12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1881/007

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Alhemo 300 mg

## **17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Alhemo 300 mg/3 mL iniezione  
concizumab  
SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 mL

**6. ALTRO**

Novo Nordisk A/S

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Alhemo 15 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita concizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Alhemo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Alhemo
3. Come usare Alhemo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Alhemo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Alhemo e a cosa serve

##### Cos'è Alhemo

Alhemo contiene il principio attivo concizumab, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "anticorpi monoclonali". Concizumab è una proteina che riconosce un bersaglio nel sangue e vi si lega, tale bersaglio è coinvolto nel processo di coagulazione.

##### A cosa serve Alhemo

Alhemo è utilizzato per prevenire o ridurre la frequenza dei sanguinamenti in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni con:

- emofilia A con inibitori.
- emofilia A grave (quando il livello ematico del fattore VIII è inferiore all'1%) senza inibitori.
- emofilia B con inibitori.
- emofilia B moderata/grave (quando il livello ematico del fattore IX è inferiore o uguale al 2%) senza inibitori.

L'emofilia A è un deficit congenito del fattore VIII di coagulazione del sangue e l'emofilia B è un deficit congenito del fattore IX di coagulazione del sangue.

##### Come funziona Alhemo

Concizumab blocca un fattore naturale nel sangue che impedisce al sangue di coagularsi. Questo fattore è chiamato inibitore della via del fattore tissutale. Questo blocco rende più efficace la coagulazione del sangue e quindi aiuta a prevenire o ridurre i sanguinamenti quando manca un fattore di coagulazione.

Alhemo agisce in modo indipendente dal fattore VIII e dal fattore IX e indipendentemente dai loro inibitori.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Alhemo

### Non usi Alhemo

- se è allergico a concizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

#### *Reazioni allergiche*

C'è rischio che lei possa manifestare una reazione allergica. Interrompa il trattamento e contatti il medico se manifesta sintomi di reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento, orticaria e prurito. Lei potrebbe anche manifestare sintomi di reazioni allergiche gravi quali:

- prurito su ampie aree della pelle
- arrossamento e/o gonfiore delle labbra, della lingua, del viso o delle mani
- difficoltà nella deglutizione
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- costrizione al petto
- pallore e pelle fredda
- battito cardiaco accelerato
- capogiri dovuti a pressione sanguigna bassa.

**Smetta di usare Alhemo e richieda immediatamente assistenza d'emergenza** se manifesta sintomi di reazioni allergiche gravi.

#### *Coaguli di sangue*

I coaguli di sangue possono formarsi in qualsiasi parte del corpo.

**Smetta di usare Alhemo e contatti immediatamente il medico** se manifesta sintomi di coaguli di sangue come:

- Gonfiore, calore, dolore o arrossamento della pelle: potrebbero essere sintomi di un coagulo di sangue nelle gambe o nelle braccia.
- Sensazione di respiro affannoso, grave dolore toracico: potrebbero essere sintomi di coaguli di sangue nel cuore o nei polmoni.
- Mal di testa, sensazione di confusione, difficoltà a parlare o muoversi, intorpidimento del viso, dolore o gonfiore agli occhi o problemi alla vista: potrebbero essere sintomi di un coagulo di sangue nel cervello o negli occhi.
- Improvviso dolore allo stomaco o nella zona lombare: potrebbero essere sintomi di coaguli di sangue nell'intestino o nei reni.

### Bambini e adolescenti

Alhemo non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 12 anni. La sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono ancora noti in questa popolazione.

### Altri medicinali e Alhemo

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

## **Gravidanza e allattamento**

Utilizzi un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con Alhemo e per 7 settimane dopo l'ultima iniezione. Si rivolga al medico per discutere il tipo di contraccettivo da utilizzare.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Alhemo influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **Alhemo contiene sodio e polisorbati**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,25 mg di polisorbato 80 per mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

## **3. Come usare Alhemo**

Prima di usare la penna preriempita Alhemo consulti le **Istruzioni per l'uso** dettagliate sul retro di questo foglio illustrativo. Si rivolga al medico se ha bisogno di utilizzare tecniche di iniezione alternative, ad es. i pazienti magri e gli adolescenti potrebbero dover iniettare in una plica di pelle tenuta delicatamente per evitare di iniettare troppo in profondità (nel muscolo).

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

## **Gestione dei sanguinamenti improvvisi**

Potrebbe essere necessario utilizzare fattore VIII, fattore IX o agenti bypassanti per trattare episodi emorragici improvvisi durante l'uso di Alhemo. Seguire attentamente le istruzioni del medico curante su quando e come utilizzare questi prodotti a base di fattore VIII o fattore IX o agenti bypassanti.

## **La dose raccomandata per adulti e adolescenti è**

- Dose iniziale il giorno 1: 1 mg per kg di peso corporeo.
- Dal giorno 2 fino a quando si stabilisce la dose di mantenimento: 0,20 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno.
- Dose di mantenimento individuale come deciso dal medico: 0,15 o 0,20 o 0,25 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno.

Alhemo si inietta sotto la pelle dell'addome o della coscia e può essere usato in qualsiasi momento della giornata.

## **Se usa più Alhemo di quanto deve**

Contatti immediatamente il medico.

## **Se dimentica di usare Alhemo**

Alhemo può essere usato in qualsiasi momento della giornata.

Una o più dosi saltate di Alhemo influiscono sull'efficacia del farmaco. È importante assumere Alhemo ogni giorno.

Se salta la dose giornaliera di Alhemo:

se salta una dose durante le prime 4 settimane di trattamento, contatti il medico per discutere come riprendere.

Se salta una dose dopo che si è stabilita la dose di mantenimento:

- Se ha saltato 1 dose giornaliera, riprenda la dose giornaliera
- Se ha saltato da 2 a 6 dosi giornaliere, assuma la dose giornaliera due volte (come due iniezioni separate, ognuna corrispondente alla dose giornaliera) e poi continui ad assumere la dose giornaliera il giorno successivo
- Se ha saltato 7 o più dosi giornaliere, contatti immediatamente il medico in quanto dovrà ricevere una nuova dose di carico prima di continuare la dose giornaliera il giorno successivo

Se ha dubbi, consulti il medico

## **Se interrompe il trattamento con Alhemo**

Lei potrebbe non essere più protetto/a contro il sanguinamento. Non interrompa il trattamento con Alhemo senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Smetta di usare Alhemo e contatti immediatamente il medico** se manifesta sintomi di **reazioni allergiche gravi o sintomi di coaguli di sangue**. Vedere “Avvertenze e precauzioni” al paragrafo 2.

### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- Reazioni in sede di iniezione come arrossamento, sanguinamento, prurito, orticaria, gonfiore, dolore, intorpidimento.

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- Reazione allergica

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- Coaguli di sangue

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Alhemo**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se nota una variazione nel colore della soluzione.

### **Prima dell'uso**

- Conservare le penne Alhemo inutilizzate in frigorifero a 2 °C - 8 °C.
- Conservare la penna nuova e inutilizzata con il cappuccio inserito.
- Quando conservata in frigorifero, non mettere la penna direttamente accanto all'elemento di raffreddamento.
- Non usare Alhemo se è stato congelato o conservato a temperature superiori a 30 °C.

### **Dopo il primo utilizzo**

- Conservare la penna Alhemo che si sta attualmente utilizzando senza l'ago inserito, per un massimo di 28 giorni (4 settimane):
  - in frigorifero a 2 °C - 8 °C.  
Non conservare la penna direttamente accanto all'elemento di raffreddamento. Non usare Alhemo se è stato congelato.
- oppure**
  - a una temperatura ambiente inferiore a 30 °C.  
Gettare la penna se è stata conservata a una temperatura superiore a 30 °C. Non conservare la penna alla luce diretta del sole.
- Conservare la penna Alhemo in uso con il cappuccio inserito.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Alhemo**

- Il principio attivo è concizumab.  
Un millilitro di Alhemo 15 mg/1,5 mL contiene 10 mg di concizumab.
- Gli altri componenti sono L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere anche il paragrafo 2 "Alhemo contiene sodio e polisorbati".

### **Descrizione dell'aspetto di Alhemo e contenuto della confezione**

Alhemo è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente torbida e da incolore a leggermente gialla in penna monouso preriempita. Particelle proteiche da trasparenti a bianche sono accettabili.

Alhemo 15mg/1,5 mL è disponibile in confezione singola contenente 1 penna preriempita o in confezione multipla contenente 5 penne preriempite (5 confezioni da 1). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi per iniezione non sono inclusi.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle 1  
DK-2880 Bagsvaerd  
Danimarca

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**Istruzioni per l'uso**  
**Alhemo 15 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita**  
**concizumab**



**Cosa contiene questa confezione?**

- 1 penna preriempita Alhemo
- Foglio illustrativo

Aghi non inclusi.

Legga le istruzioni e si assicuri di aver ricevuto istruzioni dal medico o dall'infermiere prima di usare la penna.

Segua le istruzioni del medico o dell'infermiere su come usare Alhemo e con quale frequenza iniettarlo.

La penna è preriempita con 15 mg di Alhemo solo per uso sottocutaneo (iniezione nella pelle). La penna contiene diverse dosi di Alhemo.

La penna può erogare un massimo di 8 mg in una singola iniezione. L'intervallo sul contatore della dose è 0,1 mg. Se ha bisogno di più di 8 mg, deve eseguire più iniezioni. Sono disponibili altre penne in grado di somministrare la dose giornaliera in una sola iniezione. Si rivolga al medico o all'infermiere.



## Informazioni per la sicurezza

La penna è per l'uso esclusivo di un solo paziente e non deve essere condivisa. La condivisione della penna o degli aghi può causare infezioni e la trasmissione di malattie.

Usare sempre un nuovo ago per ogni iniezione. Non riutilizzi gli aghi, che potrebbero ostruirsi, infettarsi ed erogare un dosaggio errato.

L'ago è coperto da due cappucci: è necessario rimuoverli entrambi. Se dimentica di rimuovere entrambi i cappucci, non inietterà alcuna soluzione.

### In quale parte del corpo devo iniettare la dose?

Può eseguire l'iniezione nella pelle:

- dell'addome OPPURE
- della coscia.

Esegua l'iniezione con un'angolazione di 90°. Le aree grigie sulla figura a destra mostrano le sedi di iniezione. Per ogni iniezione, selezioni una nuova sede ad almeno 5 centimetri dal punto in cui ha effettuato l'ultima iniezione.



### Controllare la penna 1

#### Controlli l'etichetta della penna

Guardi il nome e il colore per assicurarsi di avere il farmaco corretto.

#### Ispezioni il farmaco

Tolga il cappuccio della penna e verifichi che Alhemo nella finestra della penna appaia come una soluzione da trasparente a leggermente torbida e da incolore a giallo chiaro. Particelle proteiche da trasparenti a bianche sono accettabili. Se Alhemo ha un aspetto scolorito, non usi la penna.

#### Controlli la data di scadenza

Controlli la data di scadenza sull'etichetta della penna per assicurarsi che non sia stata superata. Non usi la penna se la data di scadenza è stata superata.

#### Se la penna è fredda

Può iniettare Alhemo direttamente dal frigorifero o lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima dell'iniezione. Può riscaldare la penna nei palmi delle mani. Non usi nessun altro metodo di riscaldamento.

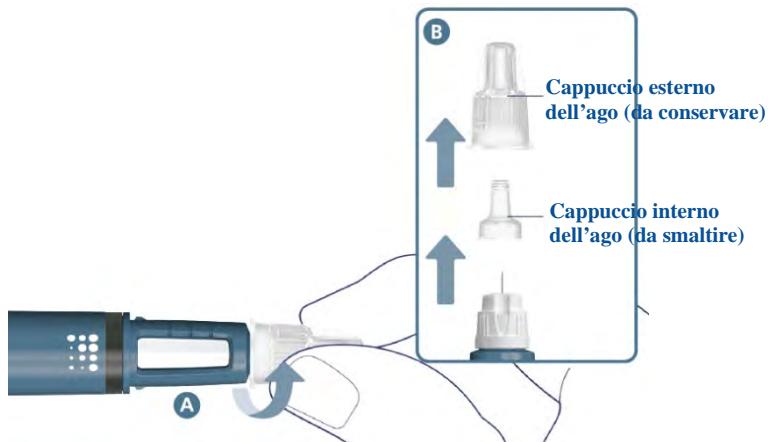
### Attaccare un nuovo ago 2

Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo.

- Spinga l'ago dritto sulla penna. Lo ruoti finché non è ben stretto. Vedere A.
- Sfili il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi. Vedere B.
- Sfili il cappuccio interno dell'ago e lo getti via. Vedere B.

Non usi mai un ago piegato o danneggiato.

Usi solo aghi raccomandati dal medico o dall'infermiere. Questa penna è progettata per essere utilizzata con aghi per iniezione NovoFine Plus 32G x 4 mm o NovoFine 32G x 4 mm. Se usa aghi più lunghi di 4 mm, si rivolga al medico o all'infermiere per sapere come eseguire l'iniezione.



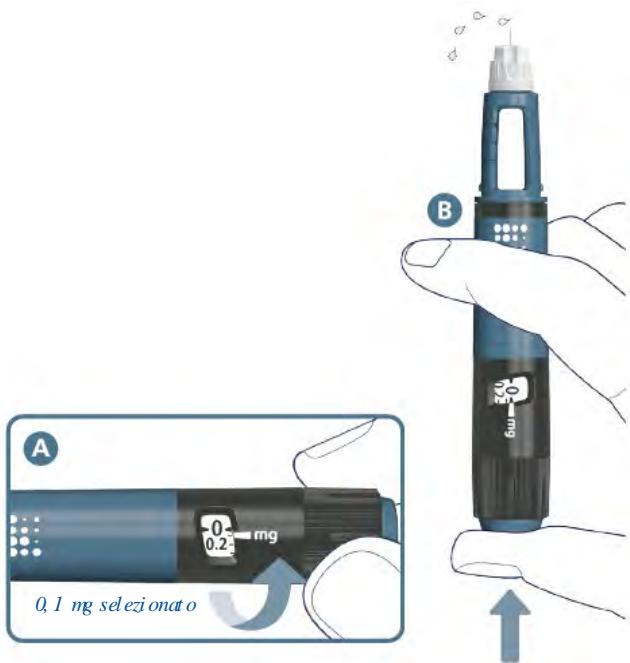
### Verificare il flusso

**3**

Sulla punta dell'ago può comparire una goccia di Alhemo, ma è comunque necessario verificare il flusso di Alhemo prima di **ogni iniezione** per evitare un sottodosaggio:

- a. Ruoti il selettore della dose di una tacca per selezionare 0,1 mg. Vedere A nella figura seguente. Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
- b. Prema il pulsante di somministrazione. Vedere B.
- c. Controlli che dalla punta dell'ago fuoriesca un getto di Alhemo. Vedere B.

Se non viene visualizzato alcun getto, consulti *Risoluzione dei problemi se non viene visualizzato alcun getto durante la verifica del flusso*.



#### Selezione la dose

4

Ruoti il selettore della dose per selezionare la dose prescritta.

Confermi di aver selezionato la dose corretta.

Può regolare la dose ruotando il selettore della dose in entrambe le direzioni.

Se ha bisogno di una dose maggiore rispetto a quella che può selezionare, deve eseguire più iniezioni per ottenere la dose completa. Sono disponibili altre penne in grado di somministrare la dose giornaliera in una sola iniezione. Si rivolga al medico o all'infermiere. Per maggiori informazioni, vedere il punto 6.

La penna contiene 15 mg di Alhemo.

La penna può erogare un massimo di 8 mg in una singola iniezione.



#### Iniettare la dose

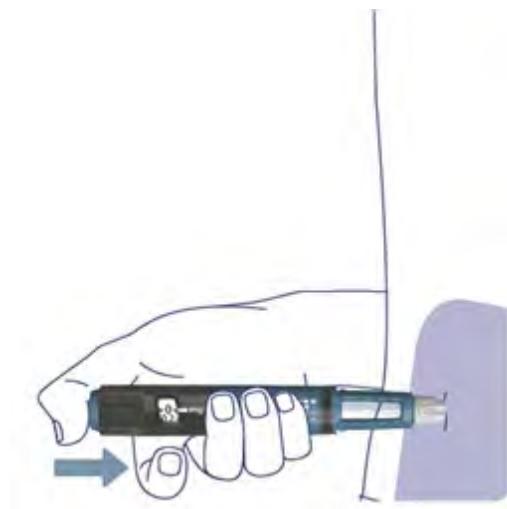
5

Per assicurarsi di somministrare la dose completa, legga i passaggi da a. ad e. prima di iniziare l'iniezione.

- a. Selezioni la sede di iniezione. Consulti il paragrafo *In quale parte del corpo devo iniettare la dose?*
- b. Inserisca l'ago direttamente nell'addome o nella coscia con un'angolazione di 90°.
- c. Tenga premuto il pulsante di somministrazione fino a quando il contatore della dose non si riposiziona su <0>.

- d. Con l'ago ancora nella pelle, **conti lentamente fino a 6, dopo che il contatore della dose è tornato su <0>.**
- e. Estratta l'ago dalla pelle.

La penna fa clic durante la somministrazione e potrebbe sentire un clic anche quando il contatore della dose torna su <0>.



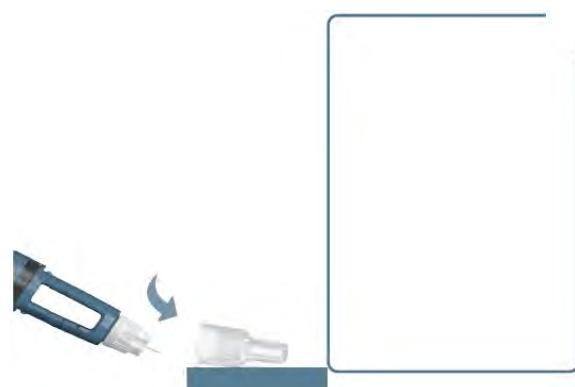
#### Rimuovere l'ago

#### 6

Rimuova l'ago dalla penna dopo ogni iniezione inserendo la punta dell'ago nel suo cappuccio esterno senza toccare né l'ago né il cappuccio.

Quando l'ago è coperto, inserisca completamente il cappuccio esterno premendo con cautela. Proceda a svitare l'ago. Non tocchi l'estremità posteriore dell'ago.

Getti l'ago secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.



#### Ha bisogno di una dose maggiore di quella che può selezionare?

Il medico le consegnerà una penna in grado di somministrare la dose giornaliera in una sola iniezione. Se ha bisogno di una dose maggiore rispetto a quella che può selezionare, deve eseguire più iniezioni per ottenere la dose completa.

Ripeta i passaggi da 1 a 6 fino a quando non inietta la dose completa. Una volta iniettata la dose completa, vada al punto 7.

- Usi sempre un nuovo ago per ogni iniezione.
- Verifichi il flusso di Alhemo prima di ogni iniezione.

- Calcoli accuratamente la quantità da iniettare in ciascuna iniezione per ricevere la dose completa.

## Dopo la dose

7

Rimetta il cappuccio sulla penna per proteggere Alhemo dalla luce.

Ora la penna è pronta per essere conservata fino alla prossima volta che ne avrà bisogno.

Dopo il primo utilizzo, non usi la penna per più di 28 giorni.



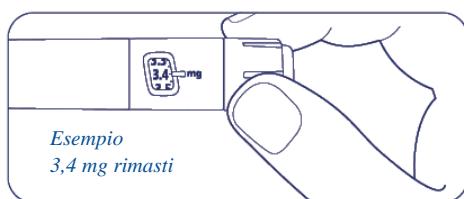
## Quanto Alhemo è rimasto nella penna?

La scala della penna mostra approssimativamente quanto Alhemo è rimasto nella penna.



Se desidera vedere più accuratamente la quantità di Alhemo rimasta nella penna, ruoti il selettori della dose fino all'arresto. L'indicatore della dose si allineerà con il numero di milligrammi rimasti nella penna. Il numero indicato sul contatore della dose è il numero di milligrammi rimasti nella penna.

Se il contatore della dose mostra 8, nella penna sono rimasti almeno 8 mg. L'esempio seguente mostra 3,4 mg di Alhemo rimasti nella penna.



## Risoluzione dei problemi se non compare nessun getto durante la verifica del flusso (punto 3)

- Se non compare nessun getto, ripeta il passaggio 3 per un massimo di sei volte fino a visualizzare un getto.

- Se ancora non compare nessun getto, prepari un nuovo ago (punto 2) e ripeta la verifica (punto 3).
- Se dopo l'uso di un nuovo ago continua a non comparire nessun getto, non usi quella penna. Usi una penna nuova.

#### **Conservazione**

Vedere il paragrafo 5 “Come conservare Alhemo” sul retro di questo foglio.

#### **Prendersi cura della penna**

Tratti la penna con cura. Un uso disattento o errato può causare una somministrazione inaccurata. In tal caso, è possibile che non si ottenga l'effetto desiderato del medicinale.

Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi.

Non lavi, immerga in un liquido o lubrifichi la penna. Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.

Tenga sempre la penna fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini.

#### **Smaltimento delle penne Alhemo, degli aghi e del materiale di confezionamento**

Quando la penna è vuota, deve smaltirla secondo le normative locali.

Non è possibile ricaricare la penna.

Per ridurre il rischio di una puntura, smaltisca immediatamente gli aghi usati come indicatole dal medico, dall'infermiere, dal farmacista o dalle autorità locali.

[Testo per la prima pagina del foglio illustrativo piegato]

Foglio illustrativo e Istruzioni per l'uso

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Alhemo 60 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita concizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Alhemo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Alhemo
3. Come usare Alhemo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Alhemo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Alhemo e a cosa serve

##### Cos'è Alhemo

Alhemo contiene il principio attivo concizumab, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "anticorpi monoclonali". Concizumab è una proteina che riconosce un bersaglio nel sangue e vi si lega, tale bersaglio è coinvolto nel processo di coagulazione.

##### A cosa serve Alhemo

Alhemo è utilizzato per prevenire o ridurre la frequenza dei sanguinamenti in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni con:

- emofilia A con inibitori.
- emofilia A grave (quando il livello ematico del fattore VIII è inferiore all'1%) senza inibitori.
- emofilia B con inibitori.
- emofilia B moderata/grave (quando il livello ematico del fattore IX è inferiore o uguale al 2%) senza inibitori.

L'emofilia A è un deficit congenito del fattore VIII di coagulazione del sangue e l'emofilia B è un deficit congenito del fattore IX di coagulazione del sangue.

##### Come funziona Alhemo

Concizumab blocca un fattore naturale nel sangue che impedisce al sangue di coagularsi. Questo fattore è chiamato inibitore della via del fattore tissutale. Questo blocco rende più efficace la coagulazione del sangue e quindi aiuta a prevenire o ridurre i sanguinamenti quando manca un fattore di coagulazione.

Alhemo agisce in modo indipendente dal fattore VIII e dal fattore IX e indipendentemente dai loro inibitori.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Alhemo

### Non usi Alhemo

- se è allergico a concizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

#### *Reazioni allergiche*

C'è rischio che lei possa manifestare una reazione allergica. Interrompa il trattamento e contatti il medico se manifesta sintomi di reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento, orticaria e prurito. Lei potrebbe anche manifestare sintomi di reazioni allergiche gravi quali:

- prurito su ampie aree della pelle
- arrossamento e/o gonfiore delle labbra, della lingua, del viso o delle mani
- difficoltà nella deglutizione
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- costrizione al petto
- pallore e pelle fredda
- battito cardiaco accelerato
- capogiri dovuti a pressione sanguigna bassa.

**Smetta di usare Alhemo e richieda immediatamente assistenza d'emergenza** se manifesta sintomi di reazioni allergiche gravi.

#### *Coaguli di sangue*

I coaguli di sangue possono formarsi in qualsiasi parte del corpo.

**Smetta di usare Alhemo e contatti immediatamente il medico** se manifesta sintomi di coaguli di sangue come:

- Gonfiore, calore, dolore o arrossamento della pelle: potrebbero essere sintomi di un coagulo di sangue nelle gambe o nelle braccia.
- Sensazione di respiro affannoso, grave dolore toracico: potrebbero essere sintomi di coaguli di sangue nel cuore o nei polmoni.
- Mal di testa, sensazione di confusione, difficoltà a parlare o muoversi, intorpidimento del viso, dolore o gonfiore agli occhi o problemi alla vista: potrebbero essere sintomi di un coagulo di sangue nel cervello o negli occhi.
- Improvviso dolore allo stomaco o nella zona lombare: potrebbero essere sintomi di coaguli di sangue nell'intestino o nei reni.

### Bambini e adolescenti

Alhemo non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 12 anni. La sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono ancora noti in questa popolazione.

### Altri medicinali e Alhemo

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

## **Gravidanza e allattamento**

Utilizzi un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con Alhemo e per 7 settimane dopo l'ultima iniezione. Si rivolga al medico per discutere il tipo di contraccettivo da utilizzare.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Alhemo influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **Alhemo contiene sodio e polisorbati**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,25 mg di polisorbato 80 per mL. Polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

## **3. Come usare Alhemo**

Prima di usare la penna preriempita Alhemo consulti le **Istruzioni per l'uso** dettagliate sul retro di questo foglio illustrativo. Si rivolga al medico se ha bisogno di utilizzare tecniche di iniezione alternative, ad es. i pazienti magri e gli adolescenti potrebbero dover iniettare in una plica di pelle tenuta delicatamente per evitare di iniettare troppo in profondità (nel muscolo).

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

## **Gestione dei sanguinamenti improvvisi**

Potrebbe essere necessario utilizzare fattore VIII, fattore IX o agenti bypassanti per trattare episodi emorragici improvvisi durante l'uso di Alhemo. Seguire attentamente le istruzioni del medico curante su quando e come utilizzare questi prodotti a base di fattore VIII o fattore IX o agenti bypassanti.

## **La dose raccomandata per adulti e adolescenti è**

- Dose iniziale il giorno 1: 1 mg per kg di peso corporeo.
- Dal giorno 2 fino a quando si stabilisce la dose di mantenimento: 0,20 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno.
- Dose di mantenimento individuale come deciso dal medico: 0,15 o 0,20 o 0,25 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno.

Alhemo si inietta sotto la pelle dell'addome o della coscia e può essere usato in qualsiasi momento della giornata.

## **Se usa più Alhemo di quanto deve**

Contatti immediatamente il medico.

## **Se dimentica di usare Alhemo**

Alhemo può essere usato in qualsiasi momento della giornata.

Una o più dosi saltate di Alhemo influiscono sull'efficacia del farmaco. È importante assumere Alhemo ogni giorno.

Se salta la dose giornaliera di Alhemo:  
se salta una dose durante le prime 4 settimane di trattamento, contatti il medico per discutere come riprendere.

Se salta una dose dopo che si è stabilita la dose di mantenimento:

- Se ha saltato 1 dose giornaliera, riprenda la dose giornaliera
- Se ha saltato da 2 a 6 dosi giornaliere, assuma la dose giornaliera due volte ( come due iniezioni separate, ognuna corrispondente alla dose giornaliera) e poi continui ad assumere la dose giornaliera il giorno successivo
- Se ha saltato 7 o più dosi giornaliere, contatti immediatamente il medico in quanto dovrà ricevere una nuova dose di carico prima di continuare la dose giornaliera il giorno successivo

Se ha dubbi, consulti il medico

### **Se interrompe il trattamento con Alhemo**

Lei potrebbe non essere più protetto/a contro il sanguinamento. Non interrompa il trattamento con Alhemo senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Smetta di usare Alhemo e contatti immediatamente il medico** se manifesta sintomi di **reazioni allergiche gravi o sintomi di coaguli di sangue**. Vedere “Avvertenze e precauzioni” al paragrafo 2.

### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- Reazioni in sede di iniezione come arrossamento, sanguinamento, prurito, orticaria, gonfiore, dolore, intorpidimento.

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- Reazione allergica

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- Coaguli di sangue

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Alhemo**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se nota una variazione nel colore della soluzione.

### **Prima dell'uso**

- Conservare le penne Alhemo inutilizzate in frigorifero a 2 °C - 8 °C.
- Conservare la penna nuova e inutilizzata con il cappuccio inserito.
- Quando conservata in frigorifero, non mettere la penna direttamente accanto all'elemento di raffreddamento.
- Non usare Alhemo se è stato congelato o conservato a temperature superiori a 30 °C.

### **Dopo il primo utilizzo**

- Conservare la penna Alhemo che si sta attualmente utilizzando senza l'ago inserito, per un massimo di 28 giorni (4 settimane):
  - in frigorifero a 2 °C - 8 °C.  
Non conservare la penna direttamente accanto all'elemento di raffreddamento. Non usare Alhemo se è stato congelato.
- **oppure**
  - a una temperatura ambiente inferiore a 30 °C.  
Gettare la penna se è stata conservata a una temperatura superiore a 30 °C. Non conservare la penna alla luce diretta del sole.
- Conservare la penna Alhemo in uso con il cappuccio inserito.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Alhemo**

- Il principio attivo è concizumab.  
Un millilitro di Alhemo 60 mg/1,5 mL contiene 40 mg di concizumab.
- Gli altri componenti sono L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere anche il paragrafo 2 "Alhemo contiene sodio e polisorbati".

### **Descrizione dell'aspetto di Alhemo e contenuto della confezione**

Alhemo è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente torbida e da incolore a leggermente gialla in penna monouso preriempita. Particelle proteiche da trasparenti a bianche sono accettabili.

Alhemo 60mg/ 1,5 mL è disponibile in confezione singola contenente 1 penna preriempita o in confezione multipla contenente 5 penne preriempite (5 confezioni da 1). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi per iniezione non sono inclusi.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Istruzioni per l'uso

### Alhemo 60 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita concizumab



#### Cosa contiene questa confezione?

- 1 penna preriempita Alhemo
- Foglio illustrativo

Aghi non inclusi.

Legga le istruzioni e si assicuri di aver ricevuto istruzioni dal medico o dall'infermiere prima di usare la penna.

Segua le istruzioni del medico o dell'infermiere su come usare Alhemo e con quale frequenza iniettarlo.

La penna è preriempita con 60 mg di Alhemo solo per uso sottocutaneo (iniezione nella pelle). La penna contiene diverse dosi di Alhemo.

La penna può erogare un massimo di 32 mg in una singola iniezione. L'intervallo sul contatore della dose è 0,4 mg. Se ha bisogno di più di 32 mg, deve eseguire più iniezioni. Sono disponibili altre penne in grado di somministrare la dose giornaliera in una sola iniezione. Si rivolga al medico o all'infermiere.



## Informazioni per la sicurezza

La penna è per l'uso esclusivo di un solo paziente e non deve essere condivisa. La condivisione della penna o degli aghi può causare infezioni e la trasmissione di malattie.

Usare sempre un nuovo ago per ogni iniezione. Non riutilizzi gli aghi, che potrebbero ostruirsi, infettarsi ed erogare un dosaggio errato.

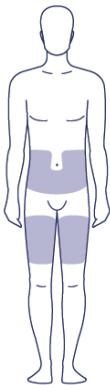
L'ago è coperto da due cappucci: è necessario rimuoverli entrambi. Se dimentica di rimuovere entrambi i cappucci, non inietterà alcuna soluzione.

### In quale parte del corpo devo iniettare la dose?

Può eseguire l'iniezione nella pelle:

- dell'addome OPPURE
- della coscia

Esegua l'iniezione con un'angolazione di 90°. Le aree grigie sulla figura a destra mostrano le sedi di iniezione. Per ogni iniezione, selezioni una nuova sede ad almeno 5 centimetri dal punto in cui ha effettuato l'ultima iniezione.



### Controllare la penna 1

#### Controlli l'etichetta della penna

Guardi il nome e il colore per assicurarsi di avere il farmaco corretto.

#### Ispezioni il farmaco

Tolga il cappuccio della penna e verifichi che Alhemo nella finestra della penna appaia come una soluzione da trasparente a leggermente torbida e da incolore a giallo chiaro. Particelle proteiche da trasparenti a bianche sono accettabili. Se Alhemo ha un aspetto scolorito, non usi la penna.

#### Controlli la data di scadenza

Controlli la data di scadenza sull'etichetta della penna per assicurarsi che non sia stata superata. Non usi la penna se la data di scadenza è stata superata.

#### Se la penna è fredda

Può iniettare Alhemo direttamente dal frigorifero o lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima dell'iniezione. Può riscaldare la penna nei palmi delle mani. Non usi nessun altro metodo di riscaldamento.

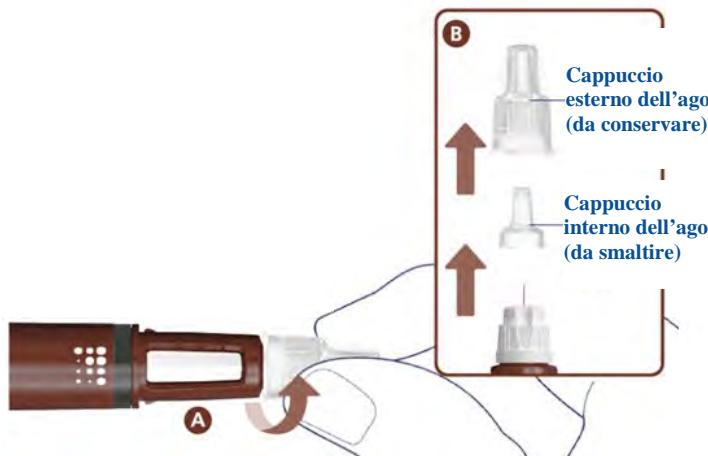
### Attaccare un nuovo ago 2

Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo.

- Spinga l'ago dritto sulla penna. Lo ruoti finché non è ben stretto. Vedere A.
- Sfili il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi. Vedere B.
- Sfili il cappuccio interno dell'ago e lo getti via. Vedere B.

Non usi mai un ago piegato o danneggiato.

Usi solo aghi raccomandati dal medico o dall'infermiere. Questa penna è progettata per essere utilizzata con aghi per iniezione NovoFine Plus 32G x 4 mm o NovoFine 32G x 4 mm. Se usa aghi più lunghi di 4 mm, si rivolga al medico o all'infermiere per sapere come eseguire l'iniezione.

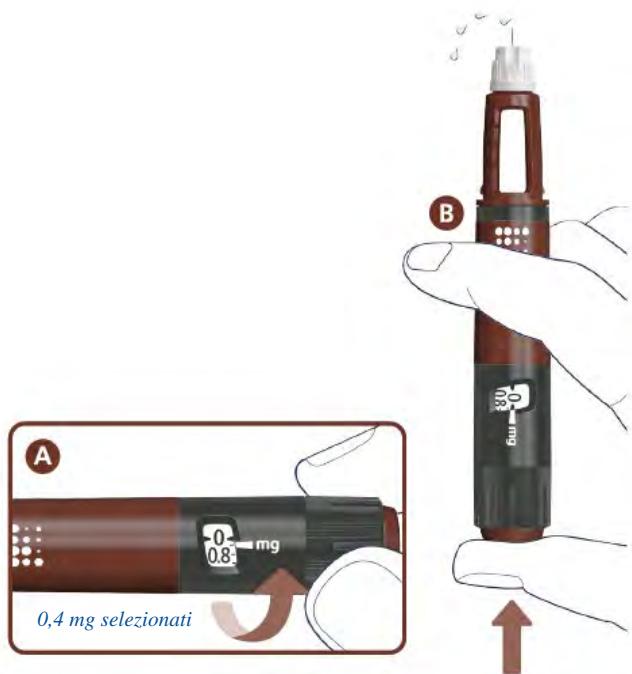


### Verificare il flusso 3

Sulla punta dell'ago può comparire una goccia di Alhemo, ma è comunque necessario verificare il flusso di Alhemo prima di **ogni iniezione** per evitare un sottodosaggio:

- a. Ruoti il selettore della dose di una tacca per selezionare 0,4 mg. Vedere A nella figura seguente. Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
- b. Prema il pulsante di somministrazione. Vedere B.
- c. Controlli che dalla punta dell'ago fuoriesca un getto di Alhemo. Vedere B.

Se non viene visualizzato alcun getto, consulti *Risoluzione dei problemi se non viene visualizzato alcun getto durante la verifica del flusso*.



#### Selezionare la dose 4

Ruoti il selettore della dose per selezionare la dose prescritta.

Confermi di aver selezionato la dose corretta.

Può regolare la dose ruotando il selettore della dose in entrambe le direzioni.

Se ha bisogno di una dose maggiore rispetto a quella che può selezionare, deve eseguire più iniezioni per ottenere la dose completa. Sono disponibili altre penne in grado di somministrare la dose giornaliera in una sola iniezione. Si rivolga al medico o all'infermiere. Per maggiori informazioni, vedere il punto 6.

La penna contiene 60 mg di Alhemo.

La penna può erogare un massimo di 32 mg in una singola iniezione.



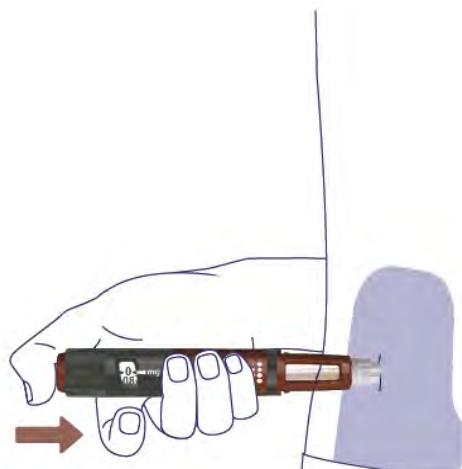
#### Iniettare la dose 5

Per assicurarsi di somministrare la dose completa, legga i passaggi da a. ad e. prima di iniziare l'iniezione.

- Selezione la sede di iniezione. Consulti il paragrafo *In quale parte del corpo devo iniettare la dose?*
- Inserisca l'ago direttamente nell'addome o nella coscia con un'angolazione di 90°.
- Tenga premuto il pulsante di somministrazione fino a quando il contatore della dose non si riposiziona su <0>.

- d. Con l'ago ancora nella pelle, **conti lentamente fino a 6, dopo che il contatore della dose è tornato su <0>**.
- e. Estratta l'ago dalla pelle.

La penna fa clic durante la somministrazione e potrebbe sentire un clic anche quando il contatore della dose torna su <0>.

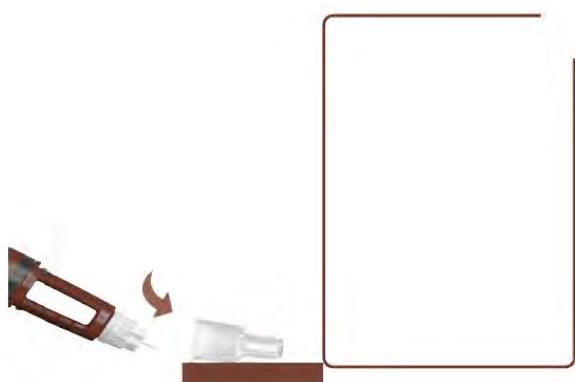


#### Rimuovere l'ago 6

Rimuova l'ago dalla penna dopo ogni iniezione inserendo la punta dell'ago nel suo cappuccio esterno senza toccare né l'ago né il cappuccio.

Quando l'ago è coperto, inserisca completamente il cappuccio esterno premendo con cautela. Proceda a svitare l'ago. Non tocchi l'estremità posteriore dell'ago.

Getti l'ago secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.



#### Ha bisogno di una dose maggiore di quella che può selezionare?

Il medico le consegnerà una penna in grado di somministrare la dose giornaliera in una sola iniezione. Se ha bisogno di una dose maggiore rispetto a quella che può selezionare, deve eseguire più iniezioni per ottenere la dose completa.

Ripeta i passaggi da 1 a 6 fino a quando non inietta la dose completa. Una volta iniettata la dose completa, vada al punto 7.

- Usi sempre un nuovo ago per ogni iniezione.
- Verifichi il flusso di Alhemo prima di ogni iniezione.
- Calcoli accuratamente la quantità da iniettare in ciascuna iniezione per ricevere la dose completa.

## Dopo la dose 7

Rimetta il cappuccio sulla penna per proteggere Alhemo dalla luce.

Ora la penna è pronta per essere conservata fino alla prossima volta che ne avrà bisogno.

Dopo il primo utilizzo, non usi la penna per più di 28 giorni.



## Quanto Alhemo è rimasto nella penna?

La scala della penna mostra approssimativamente quanto Alhemo è rimasto nella penna.



Se desidera vedere più accuratamente la quantità di Alhemo rimasta nella penna, ruoti il selettori della dose fino all'arresto. L'indicatore della dose si allineerà con il numero di milligrammi rimasti nella penna. Il numero indicato sul contatore della dose è il numero di milligrammi rimasti nella penna.

Se il contatore della dose mostra 32, nella penna sono rimasti 32 mg o una quantità superiore. L'esempio seguente mostra 13,6 mg di Alhemo rimasti nella penna.



## Risoluzione dei problemi se non compare nessun getto durante la verifica del flusso (punto 3)

- Se non compare nessun getto, ripeta il passaggio 3 per un massimo di sei volte fino a visualizzare un getto.
- Se ancora non compare nessun getto, prepari un nuovo ago (punto 2) e ripeta la verifica (punto 3).
- Se dopo l'uso di un nuovo ago continua a non comparire nessun getto, non usi quella penna. Usi una penna nuova.

## Conservazione

Vedere il paragrafo 5 "Come conservare Alhemo" sul retro di questo foglio.

**Prendersi cura della penna**

Tratti la penna con cura. Un uso disattento o errato può causare una somministrazione inaccurata. In tal caso, è possibile che non si ottenga l'effetto desiderato del medicinale.

Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi.

Non lavi, immerga in un liquido o lubrifichi la penna. Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.

Tenga sempre la penna fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini.

**Smaltimento delle penne Alhemo, degli aghi e del materiale di confezionamento**

Quando la penna è vuota, deve smaltirla secondo le normative locali.

Non è possibile ricaricare la penna.

Per ridurre il rischio di una puntura, smaltisca immediatamente gli aghi usati come indicatole dal medico, dall'infermiere, dal farmacista o dalle autorità locali.

[Testo per la prima pagina del foglio illustrativo piegato]

Foglio illustrativo e Istruzioni per l'uso

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Alhemo 150 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita concizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Alhemo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Alhemo
3. Come usare Alhemo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Alhemo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Alhemo e a cosa serve

##### Cos'è Alhemo

Alhemo contiene il principio attivo concizumab, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "anticorpi monoclonali". Concizumab è una proteina che riconosce un bersaglio nel sangue e vi si lega, tale bersaglio è coinvolto nel processo di coagulazione.

##### A cosa serve Alhemo

Alhemo è utilizzato per prevenire o ridurre la frequenza dei sanguinamenti in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni con:

- emofilia A con inibitori.
- emofilia A grave (quando il livello ematico del fattore VIII è inferiore all'1%) senza inibitori.
- emofilia B con inibitori.
- emofilia B moderata/grave (quando il livello ematico del fattore IX è inferiore o uguale al 2%) senza inibitori.

L'emofilia A è un deficit congenito del fattore VIII di coagulazione del sangue e l'emofilia B è un deficit congenito del fattore IX di coagulazione del sangue.

##### Come funziona Alhemo

Concizumab blocca un fattore naturale nel sangue che impedisce al sangue di coagularsi. Questo fattore è chiamato inibitore della via del fattore tissutale. Questo blocco rende più efficace la coagulazione del sangue e quindi aiuta a prevenire o ridurre i sanguinamenti quando manca un fattore di coagulazione.

Alhemo agisce in modo indipendente dal fattore VIII e dal fattore IX e indipendentemente dai loro inibitori.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Alhemo

### Non usi Alhemo

- se è allergico a concizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

#### *Reazioni allergiche*

C'è rischio che lei possa manifestare una reazione allergica. Interrompa il trattamento e contatti il medico se manifesta sintomi di reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento, orticaria e prurito. Lei potrebbe anche manifestare sintomi di reazioni allergiche gravi quali:

- prurito su ampie aree della pelle
- arrossamento e/o gonfiore delle labbra, della lingua, del viso o delle mani
- difficoltà nella deglutizione
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- costrizione al petto
- pallore e pelle fredda
- battito cardiaco accelerato
- capogiri dovuti a pressione sanguigna bassa.

**Smetta di usare Alhemo e richieda immediatamente assistenza d'emergenza** se manifesta sintomi di reazioni allergiche gravi.

#### *Coaguli di sangue*

I coaguli di sangue possono formarsi in qualsiasi parte del corpo.

**Smetta di usare Alhemo e contatti immediatamente il medico** se manifesta sintomi di coaguli di sangue come:

- Gonfiore, calore, dolore o arrossamento della pelle: potrebbero essere sintomi di un coagulo di sangue nelle gambe o nelle braccia.
- Sensazione di respiro affannoso, grave dolore toracico: potrebbero essere sintomi di coaguli di sangue nel cuore o nei polmoni.
- Mal di testa, sensazione di confusione, difficoltà a parlare o muoversi, intorpidimento del viso, dolore o gonfiore agli occhi o problemi alla vista: potrebbero essere sintomi di un coagulo di sangue nel cervello o negli occhi.
- Improvviso dolore allo stomaco o nella zona lombare: potrebbero essere sintomi di coaguli di sangue nell'intestino o nei reni.

### Bambini e adolescenti

Alhemo non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 12 anni. La sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono ancora noti in questa popolazione.

### Altri medicinali e Alhemo

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

## **Gravidanza e allattamento**

Utilizzi un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con Alhemo e per 7 settimane dopo l'ultima iniezione. Si rivolga al medico per discutere il tipo di contraccettivo da utilizzare.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Alhemo influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **Alhemo contiene sodio e polisorbati**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,25 mg di polisorbato 80 per mL. Polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

## **3. Come usare Alhemo**

Prima di usare la penna preriempita Alhemo consulti le **Istruzioni per l'uso** dettagliate sul retro di questo foglio illustrativo. Si rivolga al medico se ha bisogno di utilizzare tecniche di iniezione alternative, ad es. i pazienti magri e gli adolescenti potrebbero dover iniettare in una plica di pelle tenuta delicatamente per evitare di iniettare troppo in profondità (nel muscolo).

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

## **Gestione dei sanguinamenti improvvisi**

Potrebbe essere necessario utilizzare fattore VIII, fattore IX o agenti bypassanti per trattare episodi emorragici improvvisi durante l'uso di Alhemo. Seguire attentamente le istruzioni del medico curante su quando e come utilizzare questi prodotti a base di fattore VIII o fattore IX o agenti bypassanti.

## **La dose raccomandata per adulti e adolescenti è**

- Dose iniziale il giorno 1: 1 mg per kg di peso corporeo.
- Dal giorno 2 fino a quando si stabilisce la dose di mantenimento: 0,20 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno.
- Dose di mantenimento individuale come deciso dal medico: 0,15 o 0,20 o 0,25 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno.

Alhemo si inietta sotto la pelle dell'addome o della coscia e può essere usato in qualsiasi momento della giornata.

## **Se usa più Alhemo di quanto deve**

Contatti immediatamente il medico.

## **Se dimentica di usare Alhemo**

Alhemo può essere usato in qualsiasi momento della giornata.

Una o più dosi saltate di Alhemo influiscono sull'efficacia del farmaco. È importante assumere Alhemo ogni giorno.

Se salta la dose giornaliera di Alhemo:  
se salta una dose durante le prime 4 settimane di trattamento, contatti il medico per discutere come riprendere.

Se salta una dose dopo che si è stabilita la dose di mantenimento:

- Se ha saltato 1 dose giornaliera, riprenda la dose giornaliera
- Se ha saltato da 2 a 6 dosi giornaliere, assuma la dose giornaliera due volte ( come due iniezioni separate, ognuna corrispondente alla dose giornaliera) e poi continui ad assumere la dose giornaliera il giorno successivo
- Se ha saltato 7 o più dosi giornaliere, contatti immediatamente il medico in quanto dovrà ricevere una nuova dose di carico prima di continuare la dose giornaliera il giorno successivo

Se ha dubbi, consulti il medico

### **Se interrompe il trattamento con Alhemo**

Lei potrebbe non essere più protetto/a contro il sanguinamento. Non interrompa il trattamento con Alhemo senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Smetta di usare Alhemo e contatti immediatamente il medico** se manifesta sintomi di **reazioni allergiche gravi o sintomi di coaguli di sangue**. Vedere “Avvertenze e precauzioni” al paragrafo 2.

### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- Reazioni in sede di iniezione come arrossamento, sanguinamento, prurito, orticaria, gonfiore, dolore, intorpidimento.

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- Reazione allergica

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- Coaguli di sangue

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Alhemo**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se nota una variazione nel colore della soluzione.

### **Prima dell'uso**

- Conservare le penne Alhemo inutilizzate in frigorifero a 2 °C - 8 °C.
- Conservare la penna nuova e inutilizzata con il cappuccio inserito.
- Quando conservata in frigorifero, non mettere la penna direttamente accanto all'elemento di raffreddamento.
- Non usare Alhemo se è stato congelato o conservato a temperature superiori a 30 °C.

### **Dopo il primo utilizzo**

- Conservare la penna Alhemo che si sta attualmente utilizzando senza l'ago inserito, per un massimo di 28 giorni (4 settimane):
  - in frigorifero a 2 °C - 8 °C.  
Non conservare la penna direttamente accanto all'elemento di raffreddamento. Non usare Alhemo se è stato congelato.
- **oppure**
  - a una temperatura ambiente inferiore a 30 °C.  
Gettare la penna se è stata conservata a una temperatura superiore a 30 °C. Non conservare la penna alla luce diretta del sole.
- Conservare la penna Alhemo in uso con il cappuccio inserito.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Alhemo**

- Il principio attivo è concizumab.  
Un millilitro di Alhemo 150 mg/1,5 mL contiene 100 mg di concizumab.
- Gli altri componenti sono L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere anche il paragrafo 2 "Alhemo contiene sodio e polisorbati".

### **Descrizione dell'aspetto di Alhemo e contenuto della confezione**

Alhemo è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente torbida e da incolore a leggermente gialla in penna monouso preriempita. Particelle proteiche da trasparenti a bianche sono accettabili.

Alhemo 150 mg/1,5 mL è disponibile in confezione singola contenente 1 penna preriempita o in confezione multipla contenente 5 penne preriempite (5 confezioni da 1). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi per iniezione non sono inclusi.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danimarca

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**Istruzioni per l'uso**  
**Alhemo 150 mg/1,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita**  
**concizumab**



**Cosa contiene questa confezione?**

- 1 penna preriempita Alhemo
- Foglio illustrativo

Aghi non inclusi.

Legga le istruzioni e si assicuri di aver ricevuto istruzioni dal medico o dall'infermiere prima di usare la penna.

Segua le istruzioni del medico o dell'infermiere su come usare Alhemo e con quale frequenza iniettarlo.

La penna è preriempita con 150 mg di Alhemo solo per uso sottocutaneo (iniezione nella pelle). La penna contiene diverse dosi di Alhemo.

La penna può erogare un massimo di 80 mg in una singola iniezione. L'intervallo sul contatore della dose è 1 mg. Se ha bisogno di più di 80 mg, deve eseguire più iniezioni.

**⚠️ Informazioni per la sicurezza**

La penna è per l'uso esclusivo di un solo paziente e non deve essere condivisa. La condivisione della penna o degli aghi può causare infezioni e la trasmissione di malattie.

Usare sempre un nuovo ago per ogni iniezione. Non riutilizzi gli aghi, che potrebbero ostruirsi, infettarsi ed erogare un dosaggio errato.

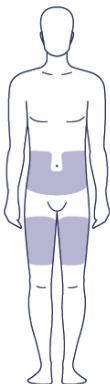
L'ago è coperto da due cappucci: è necessario rimuoverli entrambi. Se dimentica di rimuovere entrambi i cappucci, non inietterà alcuna soluzione.

### **In quale parte del corpo devo iniettare la dose?**

Può eseguire l'iniezione nella pelle:

- dell'addome OPPURE
- della coscia

Esegua l'iniezione con un'angolazione di 90°. Le aree grigie sulla figura a destra mostrano le sedi di iniezione. Per ogni iniezione, selezioni una nuova sede ad almeno 5 centimetri dal punto in cui ha effettuato l'ultima iniezione.



### **Controllare la penna**

**1**

#### **Controlli l'etichetta della penna**

Guardi il nome e il colore per assicurarsi di avere il farmaco corretto.

#### **Ispezioni il farmaco**

Tolga il cappuccio della penna e verifichi che Alhemo nella finestra della penna appaia come una soluzione da trasparente a leggermente torbida e da incolore a giallo chiaro. Particelle proteiche da trasparenti a bianche sono accettabili. Se Alhemo ha un aspetto scolorito, non usi la penna.

#### **Controlli la data di scadenza**

Controlli la data di scadenza sull'etichetta della penna per assicurarsi che non sia stata superata. Non usi la penna se la data di scadenza è stata superata.

#### **Se la penna è fredda**

Può iniettare Alhemo direttamente dal frigorifero o lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima dell'iniezione. Può riscaldare la penna nei palmi delle mani. Non usi nessun altro metodo di riscaldamento.

### **Attaccare un nuovo ago**

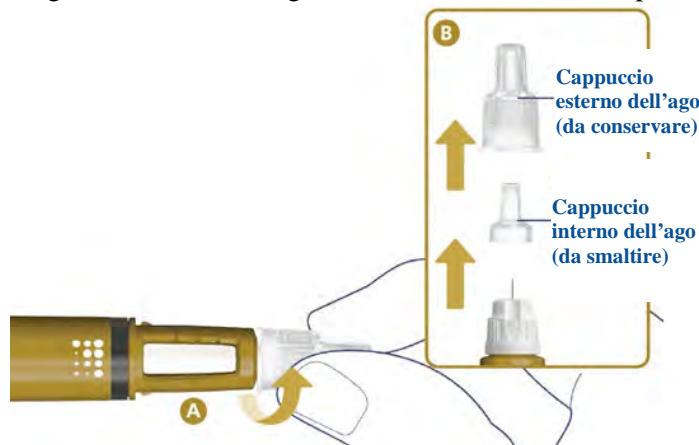
**2**

Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo.

- Spinga l'ago dritto sulla penna. Lo ruoti finché non è ben stretto. Vedere A.
- Sfilo il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi. Vedere B.
- Sfilo il cappuccio interno dell'ago e lo getti via. Vedere B.

Non usi mai un ago piegato o danneggiato.

Usi solo aghi raccomandati dal medico o dall'infermiere. Questa penna è progettata per essere utilizzata con aghi per iniezione NovoFine Plus 32G x 4 mm o NovoFine 32G x 4 mm. Se usa aghi più lunghi di 4 mm, si rivolga al medico o all'infermiere per sapere come eseguire l'iniezione.

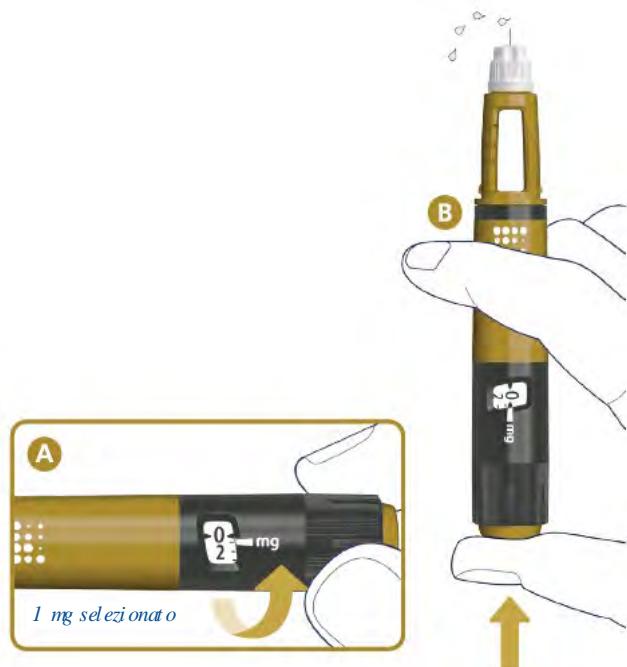


### Verificare il flusso 3

Sulla punta dell'ago può comparire una goccia di Alhemo, ma è comunque necessario verificare il flusso di Alhemo prima di **ogni iniezione** per evitare un sottodosaggio:

- Ruoti il selettore della dose di una tacca per selezionare 1 mg. Vedere A nella figura seguente. Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
- Prema il pulsante di somministrazione. Vedere B.
- Controlli che dalla punta dell'ago fuoriesca un getto di Alhemo. Vedere B.

Se non viene visualizzato alcun getto, consulti *Risoluzione dei problemi se non viene visualizzato alcun getto durante la verifica del flusso*.



## Selezionare la dose

4

Ruoti il selettore della dose per selezionare la dose prescritta.

Confermi di aver selezionato la dose corretta.

Può regolare la dose ruotando il selettore della dose in entrambe le direzioni.

Se ha bisogno di una dose maggiore rispetto a quella che può selezionare, deve eseguire più iniezioni per ottenere la dose completa. Per maggiori informazioni, vedere il punto 6.

La penna contiene 150 mg di Alhemo.

La penna può erogare un massimo di 80 mg in una singola iniezione.



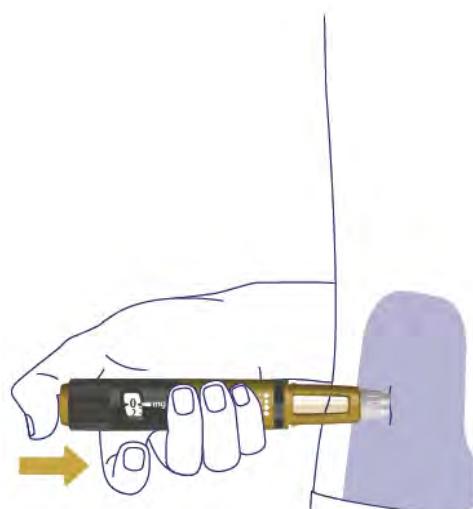
## Iniettare la dose

5

Per assicurarsi di somministrare la dose completa, legga i passaggi da a. ad e. prima di iniziare l'iniezione.

- a. Selezioni la sede di iniezione. Consulti il paragrafo *In quale parte del corpo devo iniettare la dose?*
- b. Inserisca l'ago direttamente nell'addome o nella coscia con un'angolazione di 90°.
- c. Tenga premuto il pulsante di somministrazione fino a quando il contatore della dose non si riposiziona su <0>.
- d. Con l'ago ancora nella pelle, **conti lentamente fino a 6, dopo che il contatore della dose è tornato su <0>.**
- e. Estragga l'ago dalla pelle.

La penna fa clic durante la somministrazione e potrebbe sentire un clic anche quando il contatore della dose torna su <0>.



## Rimuovere l'ago

6

Rimuova l'ago dalla penna dopo ogni iniezione inserendo la punta dell'ago nel suo cappuccio esterno senza toccare né l'ago né il cappuccio.

Quando l'ago è coperto, inserisca completamente il cappuccio esterno premendo con cautela. Proceda a svitare l'ago. Non tocchi l'estremità posteriore dell'ago.

Getti l'ago secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.



## Ha bisogno di una dose maggiore di quella che può selezionare?

Se ha bisogno di una dose maggiore rispetto a quella che può selezionare, deve eseguire più iniezioni per ottenere la dose completa. Ripeta i passaggi da 1 a 6 fino a quando non inietta la dose completa. Una volta iniettata la dose completa, vada al punto 7.

- Usi sempre un nuovo ago per ogni iniezione.
- Verifichi il flusso di Alhemo prima di ogni iniezione.
- Calcoli accuratamente la quantità da iniettare in ciascuna iniezione per ricevere la dose completa.

## Dopo la dose

7

Rimetta il cappuccio sulla penna per proteggere Alhemo dalla luce.

Ora la penna è pronta per essere conservata fino alla prossima volta che ne avrà bisogno.

Dopo il primo utilizzo, non usi la penna per più di 28 giorni.



## **Quanto Alhemo è rimasto nella penna?**

La scala della penna mostra approssimativamente quanto Alhemo è rimasto nella penna.



Se desidera vedere più accuratamente la quantità di Alhemo rimasta nella penna, ruoti il selettori della dose fino all'arresto. L'indicatore della dose si allineerà con il numero di milligrammi rimasti nella penna. Il numero indicato sul contatore della dose è il numero di milligrammi rimasti nella penna.

Se il contatore della dose mostra 80, nella penna sono rimasti 80 mg o una quantità superiore. L'esempio seguente mostra 34 mg di Alhemo rimasti nella penna.



## **Risoluzione dei problemi se non compare nessun getto durante la verifica del flusso (punto 3)**

- Se non compare nessun getto, ripeta il passaggio 3 per un massimo di sei volte fino a visualizzare un getto.
- Se ancora non compare nessun getto, prepari un nuovo ago (punto 2) e ripeta la verifica (punto 3).
- Se dopo l'uso di un nuovo ago continua a non comparire nessun getto, non usi quella penna. Usi una penna nuova.

## **Conservazione**

Vedere il paragrafo 5 “Come conservare Alhemo” sul retro di questo foglio.

## **Prendersi cura della penna**

Tratti la penna con cura. Un uso disattento o errato può causare una somministrazione inaccurata. In tal caso, è possibile che non si ottenga l'effetto desiderato del medicinale.

Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi.

Non lavi, immerga in un liquido o lubrifichi la penna. Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.

Tenga sempre la penna fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini.

## **Smaltimento delle penne Alhemo, degli aghi e del materiale di confezionamento**

Quando la penna è vuota, deve smaltirla secondo le normative locali.

Non è possibile ricaricare la penna.

Per ridurre il rischio di una puntura, smaltisca immediatamente gli aghi usati come indicato dal medico, dall'infermiere, dal farmacista o dalle autorità locali.

[Testo per la prima pagina del foglio illustrativo piegato]

Foglio illustrativo e Istruzioni per l'uso

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Alhemo 300 mg/3 mL soluzione iniettabile in penna preriempita concizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Alhemo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Alhemo
3. Come usare Alhemo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Alhemo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Alhemo e a cosa serve

##### Cos'è Alhemo

Alhemo contiene il principio attivo concizumab, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "anticorpi monoclonali". Concizumab è una proteina che riconosce un bersaglio nel sangue e vi si lega, tale bersaglio è coinvolto nel processo di coagulazione.

##### A cosa serve Alhemo

Alhemo è utilizzato per prevenire o ridurre la frequenza dei sanguinamenti in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni con:

- emofilia A con inibitori.
- emofilia A grave (quando il livello ematico del fattore VIII è inferiore all'1%) senza inibitori.
- emofilia B con inibitori.
- emofilia B moderata/grave (quando il livello ematico del fattore IX è inferiore o uguale al 2%) senza inibitori.

L'emofilia A è un deficit congenito del fattore VIII di coagulazione del sangue e l'emofilia B è un deficit congenito del fattore IX di coagulazione del sangue.

##### Come funziona Alhemo

Concizumab blocca un fattore naturale nel sangue che impedisce al sangue di coagularsi. Questo fattore è chiamato inibitore della via del fattore tissutale. Questo blocco rende più efficace la coagulazione del sangue e quindi aiuta a prevenire o ridurre i sanguinamenti quando manca un fattore di coagulazione.

Alhemo agisce in modo indipendente dal fattore VIII e dal fattore IX e indipendentemente dai loro inibitori.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Alhemo

### Non usi Alhemo

- se è allergico a concizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

#### *Reazioni allergiche*

C'è il rischio che lei possa manifestare una reazione allergica. Interrompa il trattamento e contatti il medico se manifesta sintomi di reazioni allergiche come eruzione cutanea, arrossamento, orticaria e prurito. Lei potrebbe anche manifestare sintomi di reazioni allergiche gravi quali:

- prurito su ampie aree della pelle
- arrossamento e/o gonfiore delle labbra, della lingua, del viso o delle mani
- difficoltà nella deglutizione
- respiro affannoso
- respiro sibilante
- costrizione al petto
- pallore e pelle fredda
- battito cardiaco accelerato
- capogiri dovuti a pressione sanguigna bassa.

**Smetta di usare Alhemo e richieda immediatamente assistenza d'emergenza** se manifesta sintomi di reazioni allergiche gravi.

#### *Coaguli di sangue*

I coaguli di sangue possono formarsi in qualsiasi parte del corpo.

**Smetta di usare Alhemo e contatti immediatamente il medico** se manifesta sintomi di coaguli di sangue come:

- Gonfiore, calore, dolore o arrossamento della pelle: potrebbero essere sintomi di un coagulo di sangue nelle gambe o nelle braccia.
- Sensazione di respiro affannoso, grave dolore toracico: potrebbero essere sintomi di coaguli di sangue nel cuore o nei polmoni.
- Mal di testa, sensazione di confusione, difficoltà a parlare o muoversi, intorpidimento del viso, dolore o gonfiore agli occhi o problemi alla vista: potrebbero essere sintomi di un coagulo di sangue nel cervello o negli occhi.
- Improvviso dolore allo stomaco o nella zona lombare: potrebbero essere sintomi di coaguli di sangue nell'intestino o nei reni.

### Bambini e adolescenti

Alhemo non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 12 anni. La sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono ancora noti in questa popolazione.

### Altri medicinali e Alhemo

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

## **Gravidanza e allattamento**

Utilizzi un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con Alhemo e per 7 settimane dopo l'ultima iniezione. Si rivolga al medico per discutere il tipo di contraccettivo da utilizzare.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Alhemo influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **Alhemo contiene sodio e polisorbati**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,25 mg di polisorbato 80 per mL. Polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

## **3. Come usare Alhemo**

Prima di usare la penna preriempita Alhemo consulti le **Istruzioni per l'uso** dettagliate sul retro di questo foglio illustrativo. Si rivolga al medico se ha bisogno di utilizzare tecniche di iniezione alternative, ad es. i pazienti magri e gli adolescenti potrebbero dover iniettare in una plica di pelle tenuta delicatamente per evitare di iniettare troppo in profondità (nel muscolo).

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

## **Gestione dei sanguinamenti improvvisi**

Potrebbe essere necessario utilizzare fattore VIII, fattore IX o agenti bypassanti per trattare episodi emorragici improvvisi durante l'uso di Alhemo. Seguire attentamente le istruzioni del medico curante su quando e come utilizzare questi prodotti a base di fattore VIII o fattore IX o agenti bypassanti.

## **La dose raccomandata per adulti e adolescenti è**

- Dose iniziale il giorno 1: 1 mg per kg di peso corporeo.
- Dal giorno 2 fino a quando si stabilisce la dose di mantenimento: 0,20 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno.
- Dose di mantenimento individuale come deciso dal medico: 0,15 o 0,20 o 0,25 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno.

Alhemo si inietta sotto la pelle dell'addome o della coscia e può essere usato in qualsiasi momento della giornata.

## **Se usa più Alhemo di quanto deve**

Contatti immediatamente il medico.

## **Se dimentica di usare Alhemo**

Alhemo può essere usato in qualsiasi momento della giornata.

Una o più dosi saltate di Alhemo influiscono sull'efficacia del farmaco. È importante assumere Alhemo ogni giorno.

se salta la dose giornaliera di Alhemo:

Se salta una dose durante le prime 4 settimane di trattamento, contatti il medico per discutere come riprendere.

Se salta una dose dopo che si è stabilita la dose di mantenimento:

- Se ha saltato 1 dose giornaliera, riprenda la dose giornaliera
- Se ha saltato da 2 a 6 dosi giornaliere, assuma la dose giornaliera due volte ( come due iniezioni separate, ognuna corrispondente alla dose giornaliera) e poi continui ad assumere la dose giornaliera il giorno successivo
- Se ha saltato 7 o più dosi giornaliere, contatti immediatamente il medico in quanto dovrà ricevere una nuova dose di carico prima di continuare la dose giornaliera il giorno successivo

Se ha dubbi, consulti il medico

### **Se interrompe il trattamento con Alhemo**

Lei potrebbe non essere più protetto/a contro il sanguinamento. Non interrompa il trattamento con Alhemo senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Smetta di usare Alhemo e contatti immediatamente il medico** se manifesta sintomi di **reazioni allergiche gravi o sintomi di coaguli di sangue**. Vedere “Avvertenze e precauzioni” al paragrafo 2.

### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- Reazioni in sede di iniezione come arrossamento, sanguinamento, prurito, orticaria, gonfiore, dolore, intorpidimento.

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- Reazione allergica

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- Coaguli di sangue

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Alhemo**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se nota una variazione nel colore della soluzione.

**Prima dell'uso**

- Conservare le penne Alhemo inutilizzate in frigorifero a 2 °C - 8 °C.
- Conservare la penna nuova e inutilizzata con il cappuccio inserito.
- Quando conservata in frigorifero, non mettere la penna direttamente accanto all'elemento di raffreddamento.
- Non usare Alhemo se è stato congelato o conservato a temperature superiori a 30 °C.

**Dopo il primo utilizzo**

- Conservare la penna Alhemo che si sta attualmente utilizzando senza l'ago inserito, per un massimo di 28 giorni (4 settimane):
  - in frigorifero a 2 °C - 8 °C.  
Non conservare la penna direttamente accanto all'elemento di raffreddamento. Non usare Alhemo se è stato congelato.
- **oppure**
  - a una temperatura ambiente inferiore a 30 °C.  
Gettare la penna se è stata conservata a una temperatura superiore a 30 °C. Non conservare la penna alla luce diretta del sole.
- Conservare la penna Alhemo in uso con il cappuccio inserito.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene Alhemo**

- Il principio attivo è concizumab.  
Un millilitro di Alhemo 300 mg/3 mL contiene 100 mg di concizumab.
- Gli altri componenti sono L-Arginina cloridrato, L-istidina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere anche il paragrafo 2 "Alhemo contiene sodio e polisorbati".

**Descrizione dell'aspetto di Alhemo e contenuto della confezione**

Alhemo è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente torbida e da incolore a leggermente gialla in penna monouso preriempita. Particelle proteiche da trasparenti a bianche sono accettabili.

Alhemo 300 mg/3 mL è disponibile in confezione singola contenente 1 penna preriempita.

Gli aghi per iniezione non sono inclusi.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle 1  
DK-2880 Bagsvaerd  
Danimarca

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato****Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Istruzioni per l'uso

Alhemo 300 mg/3 mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
concizumab



### Cosa contiene questa confezione?

- 1 penna preriempita Alhemo
- Foglio illustrativo

Aghi non inclusi.

Legga le istruzioni e si assicuri di aver ricevuto istruzioni dal medico o dall'infermiere prima di usare la penna.

Segua le istruzioni del medico o dell'infermiere su come usare Alhemo e con quale frequenza iniettarlo.

La penna è preriempita con 300 mg di Alhemo solo per uso sottocutaneo (iniezione nella pelle). La penna contiene diverse dosi di Alhemo.

La penna può erogare un massimo di 80 mg in una singola iniezione. L'intervallo sul contatore della dose è 1 mg. Se ha bisogno di più di 80 mg, deve eseguire più iniezioni.

### Informazioni per la sicurezza

La penna è per l'uso esclusivo di un solo paziente e non deve essere condivisa. La condivisione della penna o degli aghi può causare infezioni e la trasmissione di malattie.

Usare sempre un nuovo ago per ogni iniezione. Non riutilizzi gli aghi, che potrebbero ostruirsi, infettarsi ed erogare un dosaggio errato.

L'ago è coperto da due cappucci: è necessario rimuoverli entrambi. Se dimentica di rimuovere entrambi i cappucci, non inietterà alcuna soluzione.

### **In quale parte del corpo devo iniettare la dose?**

Può eseguire l'iniezione nella pelle:

- dell'addome OPPURE
- della coscia

Esegua l'iniezione con un'angolazione di 90°. Le aree grigie sulla figura a destra mostrano le sedi di iniezione. Per ogni iniezione, selezioni una nuova sede ad almeno 5 centimetri dal punto in cui ha effettuato l'ultima iniezione.



### **Controllare la penna**

**1**

#### **Controlli l'etichetta della penna**

Guardi il nome e il colore per assicurarsi di avere il farmaco corretto.

#### **Controlli la data di scadenza**

Controlli la data di scadenza sull'etichetta della penna per assicurarsi che non sia stata superata. Non usi la penna se la data di scadenza è stata superata.

### **Ispezioni il farmaco**

Tolga il cappuccio della penna e verifichi che Alhemo nella finestra della penna appaia come una soluzione da trasparente a leggermente torbida e da incolore a giallo chiaro. Particelle proteiche da trasparenti a bianche sono accettabili. Se Alhemo ha un aspetto scolorito, non usi la penna.

#### **Se la penna è fredda**

Può iniettare Alhemo direttamente dal frigorifero o lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima dell'iniezione. Può riscaldare la penna nei palmi delle mani. Non usi nessun altro metodo di riscaldamento.

### **Attaccare un nuovo ago**

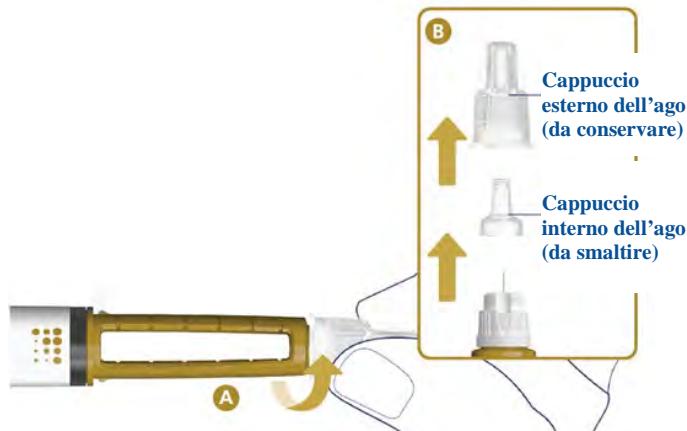
**2**

Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo.

- Spinga l'ago dritto sulla penna. Lo ruoti finché non è ben stretto. Vedere A.
- Sfilo il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi. Vedere B.
- Sfilo il cappuccio interno dell'ago e lo getti via. Vedere B.

Non usi mai un ago piegato o danneggiato.

Usi solo aghi raccomandati dal medico o dall'infermiere. Questa penna è progettata per essere utilizzata con aghi per iniezione NovoFine Plus 32G x 4 mm o NovoFine 32G x 4 mm. Se usa aghi più lunghi di 4 mm, si rivolga al medico o all'infermiere per sapere come eseguire l'iniezione.

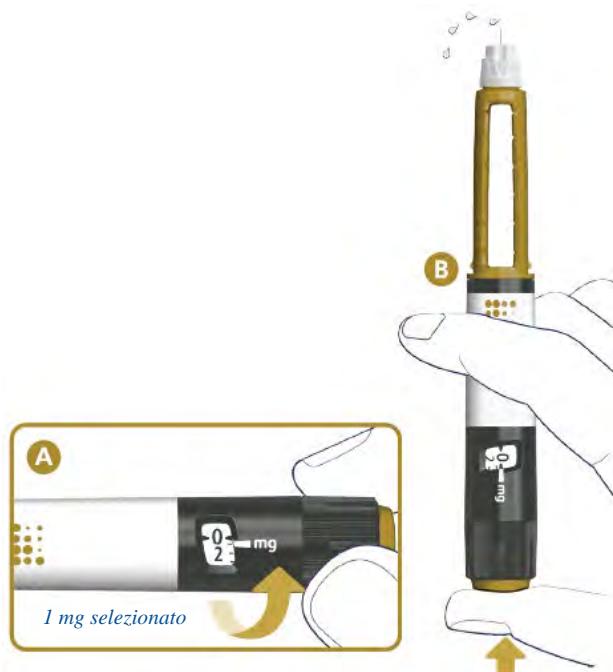


### Verificare il flusso 3

Sulla punta dell'ago può comparire una goccia di Alhemo, ma è comunque necessario verificare il flusso di Alhemo prima di **ogni iniezione** per evitare un sottodosaggio:

- Ruoti il selettore della dose di una tacca per selezionare 1 mg. Vedere A nella figura seguente. Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
- Prema il pulsante di somministrazione. Vedere B.
- Controlli che dalla punta dell'ago fuoriesca un getto di Alhemo. Vedere B.

Se non viene visualizzato alcun getto, consulti *Risoluzione dei problemi se non viene visualizzato alcun getto durante la verifica del flusso*.



## Selezionare la dose

4

Ruoti il selettore della dose per selezionare la dose prescritta.

Confermi di aver selezionato la dose corretta.

Può regolare la dose ruotando il selettore della dose in entrambe le direzioni.

Se ha bisogno di una dose maggiore rispetto a quella che può selezionare, deve eseguire più iniezioni per ottenere la dose completa. Per maggiori informazioni, vedere il punto 6.

La penna contiene 300 mg di Alhemo.

La penna può erogare un massimo di 80 mg in una singola iniezione.



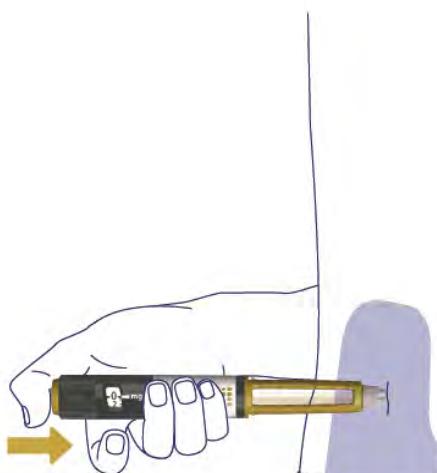
## Iniettare la dose

5

Per assicurarsi di somministrare la dose completa, legga i passaggi da a. ad e. prima di iniziare l'iniezione.

- a. Selezioni la sede di iniezione. Consulti il paragrafo *In quale parte del corpo devo iniettare la dose?*
- b. Inserisca l'ago direttamente nell'addome o nella coscia con un'angolazione di 90°.
- c. Tenga premuto il pulsante di somministrazione fino a quando il contatore della dose non si riposiziona su <0>.
- d. Con l'ago ancora nella pelle, **conti lentamente fino a 6, dopo che il contatore della dose è tornato su <0>.**
- e. Estragga l'ago dalla pelle.

La penna fa clic durante la somministrazione e potrebbe sentire un clic anche quando il contatore della dose torna su <0>.



## Rimuovere l'ago

6

Rimuova l'ago dalla penna dopo ogni iniezione inserendo la punta dell'ago nel suo cappuccio esterno senza toccare né l'ago né il cappuccio.

Quando l'ago è coperto, inserisca completamente il cappuccio esterno premendo con cautela. Proceda a svitare l'ago. Non tocchi l'estremità posteriore dell'ago.

Getti l'ago secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.



## Ha bisogno di una dose maggiore di quella che può selezionare?

Se ha bisogno di una dose maggiore rispetto a quella che può selezionare, deve eseguire più iniezioni per ottenere la dose completa. Ripeta i passaggi da 1 a 6 fino a quando non inietta la dose completa. Una volta iniettata la dose completa, vada al punto 7.

- Usi sempre un nuovo ago per ogni iniezione.
- Verifichi il flusso di Alhemo prima di ogni iniezione.
- Calcoli accuratamente la quantità da iniettare in ciascuna iniezione per ricevere la dose completa.

## Dopo la dose

7

Rimetta il cappuccio sulla penna per proteggere Alhemo dalla luce.

Ora la penna è pronta per essere conservata fino alla prossima volta che ne avrà bisogno.

Dopo il primo utilizzo, non usi la penna per più di 28 giorni.



## **Quanto Alhemo è rimasto nella penna?**

La scala della penna mostra approssimativamente quanto Alhemo è rimasto nella penna.



Se desidera vedere più accuratamente la quantità di Alhemo rimasta nella penna, ruoti il selettori della dose fino all'arresto. L'indicatore della dose si allineerà con il numero di milligrammi rimasti nella penna. Il numero indicato sul contatore della dose è il numero di milligrammi rimasti nella penna.

Se il contatore della dose mostra 80, nella penna sono rimasti 80 mg o una quantità superiore. L'esempio seguente mostra 34 mg di Alhemo rimasti nella penna.



## **Risoluzione dei problemi se non compare nessun getto durante la verifica del flusso (punto 3)**

- Se non compare nessun getto, ripeta il passaggio 3 per un massimo di sei volte fino a visualizzare un getto.
- Se ancora non compare nessun getto, prepari un nuovo ago (punto 2) e ripeta la verifica (punto 3).
- Se dopo l'uso di un nuovo ago continua a non comparire nessun getto, non usi quella penna. Usi una penna nuova.

## **Conservazione**

Vedere il paragrafo 5 “Come conservare Alhemo” sul retro di questo foglio.

## **Prendersi cura della penna**

Tratti la penna con cura. Un uso disattento o errato può causare una somministrazione inaccurata. In tal caso, è possibile che non si ottenga l'effetto desiderato del medicinale.

Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi.

Non lavi, immerga in un liquido o lubrifichi la penna. Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.

Tenga sempre la penna fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini.

## **Smaltimento delle penne Alhemo, degli aghi e del materiale di confezionamento**

Quando la penna è vuota, deve smaltirla secondo le normative locali.

Non è possibile ricaricare la penna.

Per ridurre il rischio di una puntura, smaltisca immediatamente gli aghi usati come indicato dal medico, dall'infermiere, dal farmacista o dalle autorità locali.

[Testo per la prima pagina del foglio illustrativo piegato]  
Foglio illustrativo e Istruzioni per l'uso