

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alhemo 15 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
Alhemo 60 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
Alhemo 150 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
Alhemo 300 mg/3 ml, solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alhemo 15 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia

Um ml de solução contém 10 mg de concizumab*.
Cada caneta pré-cheia contém 15 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (10 mg/ml).

Alhemo 60 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia

Um ml de solução contém 40 mg de concizumab*.
Cada caneta pré-cheia contém 60 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (40 mg/ml).

Alhemo 150 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia

Um ml de solução contém 100 mg de concizumab*.
Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (100 mg/ml).

Alhemo 300 mg/3 ml, solução injetável em caneta pré-cheia

Um ml de solução contém 100 mg de concizumab*.
Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de concizumab em 3 ml de solução (100 mg/ml).

*Concizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de hamster chinês (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelo e praticamente livre de partículas visíveis, que pode conter partículas de proteína translúcidas a brancas.

Solução isotónica com pH de aproximadamente 6. A osmolalidade é de 316-387 mOsmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Alhemo é indicado para a profilaxia de rotina de hemorragias em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com:

- hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII) com inibidores do FVIII.
- hemofilia A grave (deficiência congénita de fator VIII, FVIII < 1%) sem inibidores do FVIII.
- hemofilia B (deficiência congénita de fator IX) com inibidores do FIX.
- hemofilia B moderada/grave (deficiência congénita de fator IX, FIX ≤ 2%) sem inibidores do FIX.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

O tratamento deve ser iniciado num estado não hemorrágico.

O tratamento com rFVIIa deve ser descontinuado pelo menos 12 horas antes do início da terapêutica com concizumab e o tratamento com aPCC deve ser descontinuado pelo menos 48 horas antes. A utilização profilática de produtos com fator VIII (FVIII) e fator IX (FIX) deve ser interrompida duas semividas antes de se iniciar a profilaxia com concizumab. Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos para orientar a transição de doentes com terapias não substitutivas para o concizumab. Antes de se iniciar a profilaxia com concizumab pode ser considerado um intervalo de *wash-out* de, aproximadamente, 5 semividas da terapêutica anterior, com base na semivida referida no respetivo RCM. O suporte hemostático com produtos com fator ou agentes de “bypass” pode ser necessário durante a transição de produtos não baseados em fatores.

O regime posológico recomendado é

- Dia 1: uma dose de carga de 1 mg/kg uma vez.
- Dia 2 e até à definição da dose de manutenção individual (ver abaixo): uma dose única diária de 0,20 mg/kg.
- 4 semanas após o início do tratamento: medição da concentração plasmática de concizumab antes da administração da dose programada seguinte. A medição deve ser realizada utilizando um teste de diagnóstico *in vitro* validado.
- Quando o resultado da concentração plasmática de concizumab estiver disponível: a dose de manutenção individual é definida uma vez com base na concentração plasmática de concizumab, conforme indicado abaixo no Quadro 1.

Quadro 1 Dose de manutenção individual baseada na concentração plasmática de concizumab

Concentração plasmática de concizumab	Dose única diária de Alhemo
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200 – 4000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4000 ng/ml	0,15 mg/kg

A definição da dose de manutenção individual deve ser realizada assim que possível (após o resultado da concentração plasmática de concizumab estar disponível) e recomendada o mais tardar 8 semanas após o início do tratamento. Podem ser obtidas medições adicionais da concentração plasmática de concizumab após 8 semanas com a mesma dose de manutenção, de acordo com a condição clínica do doente. Por exemplo, isto deve ser considerado se um doente apresentar um aumento da frequência de hemorragias, uma grande alteração no peso corporal, tiver falhado doses antes da definição da dose de manutenção, ou adquirir uma comorbidade, que possa levar a um aumento, no geral, do risco tromboembólico.

Uma vez que o concizumab é doseado por peso corporal (mg/kg), é importante recalcular a dose (mg) quando o peso corporal se altera.

Cálculo da dose

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

Peso corporal do doente (kg) x dose (1; 0,15; 0,20 ou 0,25 mg/kg) = quantidade total (mg) de concizumab a administrar.

A dose é selecionada em incrementos de

- 0,1 mg na caneta pré-cheia (azul) de 15 mg/1,5 ml,
- 0,4 mg na caneta pré-cheia (castanha) de 60 mg/1,5 ml, e
- 1,0 mg nas canetas pré-cheias (douradas) de 150 mg/1,5 ml e 300 mg/3 ml.

A dose calculada é arredondada para a dose injetável mais próxima na caneta. O médico ou enfermeiro deve ajudar o doente a arredondar e a identificar a dose injetável adequada na caneta. Idealmente, deve ser prescrita aos doentes e utilizada uma caneta que permita administrar a dose de manutenção diária necessária numa única injeção. A dose injetável mais próxima pode ser identificada rodando o seletor de dose na caneta ou pode ser calculada da seguinte forma:

Dividir a dose total em mg pela dose por incremento.

Arredondar para o número inteiro mais próximo.

Multiplicar pela dose por incremento.

Exemplos:

O peso corporal de um doente é de 42 kg, utilizando uma dose de manutenção de 0,15 mg/kg.

Dia 1, utilizando uma dose de carga de 1 mg/kg:

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

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

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

Dose de manutenção:

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

O doente deve receber 6,3 mg de concizumab com uma caneta pré-cheia de 60 mg/1,5 ml para proporcionar a duração mais longa da caneta (dias) para o peso corporal deste doente.

Para identificar a dose injetável mais próxima:

- 6,3 mg dividido por 0,4 mg/incremento = 15,75 incrementos
- 15,75 incrementos são arredondados para 16 incrementos
- 16 multiplicado por 0,4 mg/incremento = 6,4 mg.

A dose de 6,4 mg é uma dose que pode ser selecionada na caneta pré-cheia de 60 mg/1,5 ml e é a dose injetável mais próxima de 6,3 mg.

O peso corporal de um doente é de 67 kg, utilizando uma dose de manutenção de 0,20 mg/kg.

Dia 1, utilizando uma dose de carga de 1 mg/kg:

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

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

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

Dose de manutenção:

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

O doente deve receber 13,4 mg de concizumab com uma caneta pré-cheia de 300 mg/3 ml para proporcionar a duração mais longa da caneta (dias) para o peso corporal deste doente.

Para identificar a dose injetável mais próxima:

- 13,4 mg dividido por 1,0 mg/incremento = 13,4 incrementos
- 13,4 incrementos são arredondados para 13 incrementos
- 13 incrementos multiplicados por 1,0 mg/incremento = 13,0 mg.

A dose de 13,0 mg é uma dose que pode ser selecionada na caneta pré-cheia de 300 mg/3 ml e é a dose injetável mais próxima de 13,4 mg.

Escolha da dosagem e do volume do medicamento

Com base nas características técnicas, as canetas pré-cheias de Alhemo podem acomodar os seguintes intervalos de peso corporal:

Para doentes com uma dose diária de 0,15 mg/kg de peso corporal

Dosagem do medicamento	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por injeção
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 acima	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	73 kg e acima	1,0 mg	80 mg

Para doentes com uma dose diária de 0,20 mg/kg de peso corporal

Dosagem do medicamento	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por injeção
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 acima	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	55 kg e acima	1,0 mg	80 mg

Para doentes com uma dose diária de 0,25 mg/kg de peso corporal

Dosagem do medicamento	Peso corporal	Incremento de dose	Dose máxima por injeção
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 acima	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	44kg e acima	1,0 mg	80 mg

Se for relevante mais do que uma caneta de Alhemo com base nos intervalos de peso corporal, deve ser escolhida a caneta com a dosagem do medicamento mais elevada. A caneta de dosagem mais elevada contém mais doses que podem ser administradas, permitindo que a caneta seja utilizada durante mais dias.

Duração do tratamento

O Alhemo está indicado para o tratamento profilático a longo prazo.

Dose esquecida

O concizumab pode ser administrado a qualquer hora do dia.

É importante que cada doente adira à sua dosagem diária. A adesão é particularmente importante durante as 4 semanas iniciais para garantir que uma dose de manutenção correta é adequadamente estabelecida com base na concentração plasmática de concizumab na semana 4 (ver secção 4.2 sobre a posologia). Os doentes que falharem doses antes de a dose de manutenção ter sido estabelecida devem retomar o tratamento logo que possível com a dose diária inicial de 0,2 mg/kg e informar o seu profissional de saúde.

Doses esquecidas assim que a dose de manutenção tiver sido estabelecida

As seguintes orientações posológicas devem aplicar-se **APENAS** quando um doente se tiver esquecido ou negligenciado a administração da sua dose de manutenção única diária.

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

Em caso de dúvida, o doente deve contactar o seu profissional de saúde.

Gestão de metrorragias

Não deve ser feito um ajuste da dose de Alhemo em caso de metrorragias.

Os médicos devem discutir com o doente e/ou prestador de cuidados de saúde a dose e o esquema de agentes de “bypass”, se necessário, enquanto estiverem a receber profilaxia com o concizumab.

O tratamento com FVIII, FIX ou agentes de “bypass” (por exemplo, rFVIIa ou aPCC) pode ser usado para metrorragias, e a dose e duração vão depender do local e gravidade da hemorragia.

Para hemorragias ligeiras e moderadas que necessitem de tratamento adicional com FVIII, FIX ou agentes de “bypass” (por exemplo, rFVIIa ou aPCC), recomenda-se a dose mais baixa aprovada e o intervalo de dose conforme descrito no rótulo aprovado. Além disso, para aPCC, recomenda-se uma dose máxima de 100 U/kg de peso corporal no prazo de 24 horas.

Para hemorragias graves, é recomendado seguir o esquema posológico disponibilizado no rótulo aprovado para o medicamento específico com base no parecer clínico.

Gestão em contexto perioperatório

Não é necessário um ajuste da dose de Alhemo em caso de pequenas cirurgias.

Antes de uma grande cirurgia, deve ser consultado um profissional de saúde com experiência no tratamento de hemofilia e/ou distúrbios hemorrágicos. Uma vez que a experiência clínica na utilização de concizumab durante grandes cirurgias é limitada, é geralmente recomendado interromper o concizumab pelo menos 4 dias antes de uma grande cirurgia eletiva. A terapêutica com concizumab pode ser retomada 10-14 dias após a cirurgia, com a mesma dose de manutenção sem uma nova dose de carga, considerando o quadro clínico geral do doente.

Os critérios para uma grande cirurgia são qualquer procedimento cirúrgico invasivo que exija ≥ 3 doses de terapia “bypass” e/ou quando ocorrer qualquer uma ou mais das seguintes situações:

- Uma cavidade corporal é penetrada
- Uma barreira mesenquimatosa (por exemplo, pleura, peritoneu ou dura-máter) é atravessada
- Um plano fascial é perfurado
- Um órgão é removido
- A anatomia normal é alterada cirurgicamente.

Indução de imunotolerância (IIT)

A segurança e eficácia da utilização concomitante com concizumab em doentes a receber IIT contínua, uma estratégia de dessensibilização para a erradicação de inibidores, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Deve ser realizada uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos se a continuação ou a iniciação de concizumab durante a IIT for considerada.

Idosos

Não são recomendados ajustes posológicos (para além da definição da dose de manutenção individual) em doentes com ≥ 65 anos de idade. Os dados disponíveis em doentes com idade igual ou superior a 65 anos são limitados. Para mais informações, ver secção 5.2.

Compromisso renal

Não são recomendados ajustes posológicos (para além da definição da dose de manutenção individual) em doentes com compromisso renal. Os dados disponíveis são limitados ou inexistentes em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, ver secção 5.2.

Compromisso hepático

Não são recomendados ajustes posológicos (para além da definição da dose de manutenção individual) em doentes com compromisso hepático. Os dados disponíveis são limitados ou inexistentes em doentes com compromisso hepático, ver secção 5.2.

População pediátrica

A segurança e eficácia do Alhemo em crianças com < 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O Alhemo destina-se apenas a utilização por via subcutânea.

O concizumab é fornecido numa caneta pré-cheia pronta a administrar. As agulhas não estão incluídas, ver secção 6.5.

O concizumab deve ser administrado diariamente, em qualquer altura do dia, não necessariamente na mesma altura todos os dias.

O concizumab pode ser autoadministrado ou administrado por um prestador de cuidados de saúde, após receber formação adequada por um profissional de saúde e ler as Instruções de Utilização.

O concizumab deve ser administrado por injeção subcutânea no abdómen ou coxa, alternando o local da injeção todos os dias. As injeções subcutâneas não devem ser administradas em áreas onde a pele esteja sensível, com nódos negras, vermelha ou dura, ou em áreas onde existam sinais ou cicatrizes.

Deve ser sempre utilizada uma agulha nova para cada injeção.

Cada caneta pré-cheia de Alhemo deve ser utilizada por um único doente. Uma caneta pré-cheia de Alhemo não deve ser partilhada entre doentes, mesmo que a agulha seja substituída.

Para instruções completas sobre a administração do medicamento, ver secção 6.6 e o folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações de hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com concizumab nas semanas iniciais de tratamento, incluindo hospitalização e descontinuação permanente da terapêutica. Os doentes devem ser informados sobre os sinais de reações agudas de hipersensibilidade.

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, o doente deve ser aconselhado a interromper a utilização de Alhemo e a contactar o médico, que deverá garantir o tratamento adequado.

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-concizumab, observados em alguns doentes, não conduziu a uma falta de eficácia (ver secção 5.1). No entanto, os doentes com sinais clínicos de falta de eficácia (por exemplo, aumento dos episódios metrorrágicos) devem ser avaliados para determinar a etiologia e devem ser consideradas outras opções terapêuticas se houver suspeita de anticorpos neutralizantes anti-concizumab.

Acontecimentos tromboembólicos

Foram notificados casos de acontecimentos tromboembólicos não fatais arteriais e venosos nos ensaios clínicos com concizumab. Estes casos ocorreram em doentes com múltiplos fatores de risco, incluindo a utilização de doses elevadas ou frequentes do tratamento metrorrágico (ver secção 4.8).

Os doentes tratados com concizumab devem ser informados e monitorizados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de acontecimentos tromboembólicos. Em caso de suspeita de acontecimentos tromboembólicos, o concizumab deve ser descontinuado e devem ser iniciadas investigações adicionais e tratamento médico adequado. Para doentes com risco elevado de acontecimentos tromboembólicos, deve considerar-se cuidadosamente se o potencial benefício do tratamento com concizumab supera o potencial risco. Esta consideração deve ser reavaliada periodicamente.

Em condições em que o fator tecidual está sobre-expresso (por exemplo, doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento, cancro ou septicemia), pode haver um risco de acontecimentos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada (CID). Nestas situações, o potencial benefício do tratamento com concizumab deve ser ponderado face ao risco destas complicações.

Efeitos do concizumab nos testes de coagulação

A terapêutica com concizumab não produz alterações clinicamente significativas nas medidas padrão da coagulação, incluindo o Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (aPTT) e o Tempo de Protrombina (TP).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados ensaios clínicos de interação medicamentosa. Foi realizado um estudo de toxicidade de interação medicamentosa com rFVIIa em macacos cinomolgos tratados com concizumab. Não foram observados sinais de trombose ou outros resultados adversos em macacos normocoagulantes quando se adicionaram três doses consecutivas de até 1 mg/kg de rFVIIa ao concizumab no estado estacionário, ver secção 5.3.

Foram realizados estudos de interação medicamentosa *in vitro* e *ex vivo* com rFVIIa, aPCC, rFVIII ou rFIX no sangue de doentes hemofílicos em tratamento profilático com concizumab. Estes estudos não sugeriram interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Foi observado um aumento aditivo e, por vezes, sinérgico no pico de trombina, quantificado no teste de geração de trombina, no plasma de doentes hemofílicos que estavam em tratamento profilático com concizumab na presença concomitante de rFVIII, rFIX ou agentes de “bypass”, incluindo rFVIIa e aPCC. Dependendo das concentrações de concizumab e dos agentes hemostáticos, o impacto no pico de trombina variou desde haver um efeito aditivo com todos os agentes hemostáticos até um efeito adicional de 40% com rFVIIa, um efeito adicional de 33% com aPCC, um efeito adicional de 22% com rFVIII e menos de 13% com rFIX.

A adição de concizumab a um plasma que contém um análogo de sequência idêntica (SIA) de emicizumab resultou num efeito sinérgico de 33%, sem reforçar a interação positiva conhecida entre emicizumab-SIA e aPCC, ou a interação negativa entre emicizumab-SIA e rFVIII. A interação medicamentosa entre concizumab e rFVIIa persistiu quando combinado com emicizumab-SIA.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar a receber concizumab devem utilizar contraceção altamente eficaz durante o tratamento com concizumab e até 7 semanas após o fim do tratamento. Os benefícios e riscos tromboembólicos do tipo de contraceptivos utilizados devem ser avaliados pelo médico assistente.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização do concizumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com concizumab. Desconhece-se se concizumab pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Concizumab só deve ser administrado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe for superior ao potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se concizumab é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para concentrações baixas pouco tempo depois; consequentemente, não pode ser excluído o risco para o lactente durante este curto período. Posteriormente, o concizumab pode ser utilizado durante a amamentação, se for clinicamente necessário.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade, ver secção 5.3. Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade em humanos. Assim, desconhece-se o efeito de concizumab na fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Alhemo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de concizumab baseia-se em dados de ensaios clínicos. As reações adversas mais graves nos ensaios clínicos com concizumab foram acontecimentos tromboembólicos (0,9%) e hipersensibilidade (0,3%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas seguintes baseiam-se em dados da monitorização pós-comercialização e dados agrupados dos ensaios clínicos NN7415-4159 (fase 1b), NN7415-4310 (fase 2), NN7415-4255 (fase 2), NN7415-4311 (fase 3) e NNN7415-4307 (fase 3), nos quais um total de 320 doentes do sexo masculino com hemofilia A com e sem inibidores e hemofilia B com ou sem inibidores receberam, pelo menos, uma dose de concizumab como profilaxia de rotina. Os doentes foram expostos durante um total de 475 anos de exposição em ensaios clínicos.

O Quadro 2 apresentado a seguir está de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos segundo o dicionário MedDRA (grupo SOC e Termo Preferido (*Preferred Term*)). As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Quadro 2 Reações adversas a partir de um grupo de ensaios clínicos com concizumab

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequentes
Vasculopatias	Acontecimentos tromboembólicos	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção	Muito frequentes

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

Foram reportadas reações no local da injeção nos ensaios clínicos de doses múltiplas. Os sintomas mais frequentemente notificados foram eritema no local da injeção (5,9%), nódoras negras no local da injeção (4,4%) e hematoma no local da injeção (4,1%). A maioria foi notificada como reação ligeira.

População pediátrica

Dos participantes no ensaio clínico, 78 eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos). O perfil de segurança foi semelhante entre os doentes adolescentes e adultos e conforme o esperado para o grupo etário.

A segurança e eficácia de concizumab em crianças com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência com sobredosagem de concizumab é limitada. Foram notificados casos de até 5 vezes a dose pretendida, sem consequências clínicas. A sobredosagem accidental pode resultar em hipercoagulabilidade e os doentes devem contactar o seu médico para supervisão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, outros agentes sistémicos hemostáticos; código ATC: B02BX10.

Mecanismo de ação

O concizumab é um anticorpo anti-inibidor da via do fator tecidual (anti-TFPI). O TFPI é um inibidor do fator Xa (FXa). A ligação do concizumab ao TFPI impede a inibição do FXa pelo TFPI. O aumento da atividade do FXa prolonga a fase de iniciação da coagulação e permite a produção de trombina suficiente para uma hemostase eficaz. O concizumab atua independentemente do FVIII e do FIX.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos ensaios NN7415-4311 e NN7415-4307, a média de TFPI livre (TFPI plasmático não ligado ao concizumab) para doentes a receber profilaxia com concizumab diminuiu em 87% e 86%, respetivamente, nas 24 horas após a administração da dose de carga de concizumab e manteve-se estável ao longo do tempo. O concizumab restabeleceu a capacidade de produção de trombina, refletida pelo pico médio de trombina dentro do intervalo de plasma normal e pelos 94% dos doentes que registaram valores de pico de trombina dentro do intervalo de plasma normal (26–147 nM) no limite das 56 semanas em ambos os ensaios. Foram registados níveis transitórios e moderadamente elevados do pico de trombina em 37,6% dos doentes no ensaio NN7415-4311 e em 22,1% dos doentes no ensaio NN7415-4307, sem preocupações de segurança associadas.

Foram registados níveis aumentados do D-dímero de fibrina e do fragmento 1+2 nos ensaios de múltiplas doses. A concentração plasmática de concizumab está positivamente correlacionada com o

D-dímero de fibrina e com os fragmentos da protrombina 1+2, indicando um efeito hemostático do concizumab. Não foram observadas alterações clinicamente significativas no fibrinogénio, na antitrombina e nas plaquetas.

Eficácia e segurança clínicas

Hemofilia A e B com inibidores (HAWI e HBWI) com idade igual ou superior a 12 anos (NN7415-4311)

O ensaio NN7415-4311 foi um ensaio de fase 3 multinacional, multicêntrico e em regime aberto para investigar a eficácia e segurança de concizumab para a profilaxia de episódios hemorrágicos em 91 adultos (58 HAWI e 33 HBWI) e 42 adolescentes (22 HAWI e 20 HBWI) do sexo masculino com hemofilia A ou B com inibidores.

O ensaio foi composto por 4 braços, incluindo dois braços não aleatorizados:

- Braços 1 e 2: 52 doentes tratados anteriormente *on-demand* foram aleatorizados para não receberem tratamento profilático (tratamento *on-demand* com agentes de “bypass”; braço 1) ou para receberem profilaxia com concizumab (braço 2), com ≥ 6 hemorragias tratadas nas últimas 24 semanas ou ≥ 12 hemorragias tratadas nas últimas 52 semanas anteriores à seleção, ou quem foi transferido do ensaio NN7415-4322
- Braços 3 e 4: 81 doentes adicionais (53 HAWI e 28 HBWI) tratados em profilaxia com concizumab

Os doentes tinham idade ≥ 12 anos e peso corporal > 25 kg, com hemofilia A ou B congénita de qualquer gravidez, com historial documentado de inibidor ($\geq 0,6$ BU), aos quais tinha sido prescrito, ou que precisassem de tratamento com agentes de “bypass” nas últimas 24 semanas antes da seleção. Os doentes receberam um regime posológico em conformidade com as recomendações do RCM.

O objetivo primário do estudo foi comparar o efeito da profilaxia com concizumab com a ausência de profilaxia (tratamento *on-demand* com agentes de “bypass”) na redução do número de episódios hemorrágicos em doentes adultos e adolescentes com hemofilia A ou B com inibidores (ver Quadro 3). Utilizando um modelo binomial negativo, foi estimada uma razão das taxas anualizadas de hemorragia (TAH) para 0,14 ($p < 0,001$), correspondendo a uma redução na TAH de 86% para os participantes em profilaxia com concizumab em comparação com nenhum tratamento profilático. Uma análise adicional incluindo toda a informação disponível seguindo o princípio de IIT, mostra uma razão de TAH estimada de 0,20 (IC de 95% [0,09; 0,45], $p < 0,001$).

Adicionalmente, foi calculado o número de doentes com zero hemorragias.

A mediana das TAH e o número de doentes com zero hemorragias são apresentados no Quadro 3.

A eficácia também foi avaliada quando todos os doentes no braço 2, 3 e 4 tinham completado pelo menos 56 semanas de tratamento e os resultados foram consistentes com os resultados apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 Taxa anualizada de hemorragia com profilaxia com concizumab versus sem profilaxia em doentes com hemofilia A com inibidores e hemofilia B com inibidores \geq 12 anos de idade (NN7415-4311, braços 1 e 2)

	Profilaxia com concizumab em HAwI e HBwI N=33	Sem profilaxia em HAwI e HBwI N=19	Razão TAH [IC 95%]
Hemorragias espontâneas e traumáticas tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	2,1 [1,32; 3,46]	14,8 [8,96; 24,35]	0,14 [0,07; 0,29]
Mediana (Min; Máx) da TAH	0,00 (0,0; 66,4)	9,76 (0,0; 94,7)	
N.º de doentes com 0 hemorragias que completaram 24 semanas de tratamento (%)	17 (51,5%)	1 (5,3%)	
N.º de doentes com 0 hemorragias que não completaram 24 semanas de tratamento (%)	4 (12,1%)	1 (5,3%)	
Hemorragias articulares tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	1,7 [1,00; 2,97]	11,4 [6,60; 19,68]	0,15 [0,07; 0,32]
Hemorragias em articulações-alvo tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	1,4 [0,40; 4,80]	6,8 [2,00; 22,87]	0,21 [0,04; 1,17]
Hemorragias tratadas e não tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	5,2 [3,43; 8,02]	15,8 [9,59; 26,10]	0,33 [0,17; 0,64]

N.º – Número de; HAwI – Hemofilia A com inibidores; HBwI – Hemofilia B com inibidores; TAH – Taxa anualizada de hemorragia; As definições de hemorragia estão de acordo com os critérios da Federação Mundial de Hemofilia.

A eficácia foi avaliada em doentes com hemofilia A e B com inibidores quando todos os doentes nos braços 1 e 2 tinham concluído a parte principal do ensaio (pelo menos 24 ou pelo menos 32 semanas, respetivamente), comparando o número de episódios hemorrágicos tratados entre a profilaxia com concizumab (braço 2) e sem profilaxia (braço 1).

As médias estimadas da TAH e as razões da TAH associadas baseiam-se numa regressão binomial negativa com o número de hemorragias do doente analisadas como uma função do regime de tratamento aleatorizado, tipo de hemofilia (HAwI ou HBwI) e frequência de hemorragias (< 9 ou ≥ 9 episódios hemorrágicos durante as últimas 24 semanas antes da seleção) e o logaritmo da duração do período de observação incluído como um desvio no modelo. As TAH médias estimadas são estimativas marginais, baseadas na distribuição da covariação presente na população do estudo. O modelo baseia-se em todos os doentes aleatorizados e tem em conta a utilização da terapêutica auxiliar. O modelo estatístico para as hemorragias em articulações-alvo tratadas é ajustado apenas para os doentes com articulações-alvo no início do estudo.

Hemofilia A e B (HA e HB) com idade igual ou superior a 12 anos (NN7415-4307)

O ensaio NN7415-4307 foi um ensaio de fase 3 multinacional, multicêntrico e em regime aberto para investigar a eficácia e segurança de concizumab para o tratamento profilático de episódios hemorrágicos em 118 adultos (67 HA e 51 HB) e 38 adolescentes (23 HA e 15 HB) do sexo masculino com hemofilia A ou B sem inibidores.

O ensaio foi composto por 4 braços, incluindo dois braços não aleatorizados:

- Braços 1 e 2: 63 doentes (27 HA e 36 HB) tratados anteriormente *on-demand* foram aleatorizados para não receberem tratamento profilático (tratamento *on-demand* com FVIII/FIX, braço 1) ou para receberem profilaxia com concizumab (braço 2), com estratificação pelo tipo de hemofilia (HA, HB) e taxa de hemorragia nas 24 semanas anteriores (< 9 ou ≥ 9)

- Braços 3 e 4: 93 doentes adicionais (63 HA e 30 HB) tratados em profilaxia com concizumab, dos quais:
 - 29 doentes com HA e 22 doentes com HB receberam anteriormente profilaxia com produtos com fatores no ensaio NN7415-4322 (não intervencional, tratados de acordo com a prática clínica habitual), utilizado para comparação intra-doente
 - 34 doentes com HA e 8 doentes com HB foram alocados para receber tratamento de profilaxia com concizumab.

Os doentes tinham idade ≥ 12 anos e peso corporal > 25 kg, com hemofilia A congénita grave ($\text{FVIII} < 1\%$) ou hemofilia B moderada/grave ($\text{FIX} \leq 2\%$), aos quais tinha sido prescrito, ou que precisassem de tratamento com produtos que contêm fatores de coagulação nas últimas 24 semanas antes da seleção.

Os doentes receberam um regime posológico em conformidade com as recomendações do RCM.

O objetivo primário do estudo foi comparar o efeito da profilaxia com concizumab com a ausência de profilaxia (tratamento *on-demand* com produtos com FVIII/FIX) na redução do número de episódios hemorrágicos em doentes adultos e adolescentes com hemofilia A grave ou hemofilia B moderada/grave (ver Quadros 4 e 5). A eficácia foi avaliada separadamente em doentes com HA e HB sem inibidores, quando todos os doentes nos braços 1,2 e 4 concluíram a parte principal do ensaio (24 semanas no braço 1, pelo menos 32 semanas nos braços 2 e 4).

A superioridade da profilaxia com concizumab em relação à ausência de profilaxia foi confirmada ao comparar a redução no número de episódios hemorrágicos no braço 1 e no braço 2, em doentes adultos e adolescentes com HA ou HB. Utilizando um modelo binomial negativo, foi estimada uma razão das taxas anualizadas de hemorragia (TAH) para 0,14 ($p < 0,001$) para doentes com HA, correspondendo a uma redução na TAH de 86% para os participantes em profilaxia com concizumab em comparação com nenhum tratamento profilático. Utilizando o mesmo modelo para doentes com HB, a razão foi estimada para 0,21 ($p < 0,001$), correspondendo a uma redução na TAH de 79% para os participantes em profilaxia com concizumab em comparação com nenhum tratamento profilático.

Quadro 4 Taxa anualizada de hemorragia com profilaxia com concizumab *versus* sem profilaxia em doentes com hemofilia A sem inibidores ≥ 12 anos de idade (NN7415-4307, braços 1 e 2)

	Profilaxia com concizumab em HA N=18	Sem profilaxia em HA N=9	Razão TAH [IC 95%]
Hemorragias espontâneas e traumáticas tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	3,5 [2,18; 5,54]	24,5 [14,50; 41,48]	0,14 [0,07; 0,29]
Mediana (Min; Máx) da TAH	2,92 (0,0; 29,5)	19,57 (3,3; 71,7)	
N.º de doentes com 0 hemorragias que completaram 24 semanas de tratamento (%)	6 (33,3%)	0 (0,0%)	
N.º de doentes com 0 hemorragias que não completaram 24 semanas de tratamento (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Hemorragias articulares tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	2,8 [1,71; 4,56]	17,6 [10,19; 30,39]	0,16 [0,08; 0,33]

	Profilaxia com concizumab em HA N=18	Sem profilaxia em HA N=9	Razão TAH [IC 95%]
Hemorragias em articulações-alvo tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	2,0 [1,19; 3,47]	8,8 [4,84; 15,91]	0,23 [0,11; 0,48]
Hemorragias tratadas e não tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	6,2 [4,03; 9,48]	26,8 [15,37; 46,72]	0,23 [0,11; 0,47]

N.^o – Número de; HA – Hemofilia A; TAH – Taxa anualizada de hemorragia; As definições de hemorragia estão de acordo com os critérios da Federação Mundial de Hemofilia.

A eficácia foi avaliada em doentes com hemofilia A quando todos os doentes nos braços 1 e 2 tinham concluído a parte principal do ensaio (pelo menos 24 ou pelo menos 32 semanas, respetivamente), comparando o número de episódios hemorrágicos tratados entre a profilaxia com concizumab (braço 2) e sem profilaxia (braço 1).

As médias estimadas da TAH e as razões da TAH associadas baseiam-se numa regressão binomial negativa com o número de hemorragias do doente analisadas como uma função do regime de tratamento aleatorizado e frequência de hemorragias (< 9 ou ≥ 9 episódios hemorrágicos durante as últimas 24 semanas antes da seleção) e o logaritmo da duração do período de observação incluído como um desvio no modelo. As TAH médias estimadas são estimativas marginais, baseadas na distribuição da covariância presente na população do estudo. O modelo baseia-se em todos os doentes aleatorizados e tem em conta a utilização da terapêutica auxiliar. O modelo estatístico para as hemorragias em articulações-alvo tratadas é ajustado apenas para os doentes com articulações-alvo no início do estudo.

Quadro 5 Taxa anualizada de hemorragia com profilaxia com concizumab versus sem profilaxia em doentes com hemofilia B sem inibidores ≥ 12 anos de idade (NN7415-4307, braços 1 e 2)

	Profilaxia com concizumab em HB N=24	Sem profilaxia em HB N=12	Razão TAH [IC 95%]
Hemorragias espontâneas e traumáticas tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	3,2 [2,00; 5,22]	15,4 [8,55; 27,78]	0,21 [0,10; 0,45]
Mediana (Min; Máx) da TAH	1,62 (0,0; 11,9)	14,92 (0,0; 50,9)	
N. ^o de doentes com 0 hemorragias que completaram 24 semanas de tratamento (%)	10 (41,7%)	1 (8,3%)	
N. ^o de doentes com 0 hemorragias que não completaram 24 semanas de tratamento (%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	
Hemorragias articulares tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	2,7 [1,58; 4,72]	13,1 [6,63; 26,01]	0,21 [0,09; 0,50]
Hemorragias em articulações-alvo tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	1,9 [0,95; 3,67]	5,4 [2,22; 13,21]	0,34 [0,11; 1,06]
Hemorragias tratadas e não tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	4,2 [2,71; 6,37]	20,2 [11,90; 34,17]	0,21 [0,10; 0,41]

N.^o – Número de; HB – Hemofilia B; TAH – Taxa anualizada de hemorragia; As definições de hemorragia estão de acordo com os critérios da Federação Mundial de Hemofilia.

A eficácia foi avaliada em doentes com hemofilia B quando todos os doentes nos braços 1 e 2 tinham concluído a parte principal do ensaio (pelo menos 24 ou pelo menos 32 semanas, respetivamente), comparando o número de episódios hemorrágicos tratados entre a profilaxia com concizumab (braço 2) e sem profilaxia (braço 1).

As médias estimadas da TAH e as razões da TAH associadas baseiam-se numa regressão binomial negativa com o número de hemorragias do doente analisadas como uma função do regime de tratamento aleatorizado e frequência de hemorragias (< 9 ou ≥ 9 episódios hemorrágicos durante as últimas 24 semanas antes da seleção) e o logaritmo da duração do período de observação incluído como um desvio no modelo. As TAH médias estimadas são estimativas marginais, baseadas na distribuição da covariância presente na população do estudo. O modelo baseia-se em todos os doentes aleatorizados e tem em conta a utilização da terapêutica auxiliar. O modelo estatístico para as hemorragias em articulações-alvo tratadas é ajustado apenas para os doentes com articulações-alvo no início do estudo.

O objetivo secundário do estudo foi comparar o efeito da profilaxia com concizumab com o tratamento profilático anterior dos doentes com produtos com FVIII e FIX de semivida padrão ou de semivida prolongada na redução do número de episódios hemorrágicos em doentes adultos e adolescentes com HA ou HB sem inibidores (ver Quadros 6 e 7). A razão da taxa estimada (IC de 95%) para a TAH foi de 1,39 (0,73; 2,63) para a HA e de 1,75 (0,81; 3,78) para a HB.

Quadro 6 Comparação intra-doente da taxa anualizada de hemorragia com profilaxia com concizumab versus profilaxia anterior com FVIII em doentes com hemofilia A sem inibidores ≥ 12 anos de idade (NN7415-4307, braço 4 versus NN7415-4322)

	Profilaxia com concizumab em HA N=29	Profilaxia anterior com FVIII em HA N=29	Razão TAH [IC 95%]
Hemorragias espontâneas e traumáticas tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	5,1 [2,71; 9,65]	3,7 [2,51; 5,42]	1,39 [0,73; 2,63]
Mediana (Min; Máx) da TAH	2,33 (0,0; 46,7)	2,17 (0,0; 13,5)	
N.º de doentes com 0 hemorragias que completaram as primeiras 24 semanas de tratamento estável (%)	11 (37,9%)	10 (34,5%)	
N.º de doentes com 0 hemorragias que não completaram 24 semanas de tratamento estável (%)	0 (0,0%)		
Hemorragias articulares tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	3,9 [1,35; 7,58]	2,6 [1,80; 3,72]	1,50 [0,69; 3,28]
Hemorragias tratadas e não tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	5,5 [3,13; 9,79]	3,9 [2,68; 5,57]	1,43 [0,80; 2,55]

N.º – Número de; HA – Hemofilia A; TAH – Taxa anualizada de hemorragia; As definições de hemorragia estão de acordo com os critérios da Federação Mundial de Hemofilia.

A eficácia foi avaliada em doentes com hemofilia A quando todos os doentes nos braços 1 e 2 tinham concluído a parte principal do ensaio (pelo menos 24 ou pelo menos 32 semanas, respetivamente), comparando o número de episódios hemorrágicos tratados entre a profilaxia com concizumab (braço 4) e a profilaxia anterior (NN7415-4322). As médias estimadas da TAH e as razões da TAH associadas baseiam-se numa regressão binomial negativa com o número de hemorragias do doente analisadas como uma função do regime de tratamento aleatorizado e o logaritmo da duração do período de observação incluído como um desvio no modelo, incorporando medições repetidas intra-doente utilizando uma matriz de covariância não estruturada. A não inferioridade foi confirmada se o limite superior do IC de 95% da razão da TAH estivesse abaixo de 2,0.

Quadro 7 Comparação intra-doente da taxa anualizada de hemorragia com profilaxia com concizumab versus profilaxia anterior com FIX em doentes com hemofilia B sem inibidores ≥ 12 anos de idade (NN7415-4307, braço 4 versus NN7415-4322)

	Profilaxia com concizumab em HB N=22	Profilaxia anterior com FIX em HB N=22	Razão TAH [IC 95%]
Hemorragias espontâneas e traumáticas tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	5,4 [2,27; 12,91]	3,1 [2,07; 4,62]	1,75 [0,81; 3,78]
Mediana (Min; Máx) da TAH	1,44 (0,0; 50,6)	2,07 (0,0; 10,6)	
N.º de doentes com 0 hemorragias que completaram as primeiras 24 semanas de tratamento estável (%)	9 (40,9%)	7 (31,8%)	
N.º de doentes com 0 hemorragias que não completaram 24 semanas de tratamento estável (%)	1 (4,5%)		
Hemorragias articulares tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	4,2 [1,94; 8,95]	2,6 [1,69; 4,13]	1,58 [0,80; 3,11]
Hemorragias tratadas e não tratadas			
TAH média estimada [IC 95%]	6,4 [2,94; 13,68]	3,4 [2,22; 5,10]	1,89 [0,90; 3,95]

N.º – Número de; HB – Hemofilia B; TAH – Taxa anualizada de hemorragia; As definições de hemorragia estão de acordo com os critérios da Federação Mundial de Hemofilia.

A eficácia foi avaliada em doentes com hemofilia B quando todos os doentes nos braços 1 e 2 tinham concluído a parte principal do ensaio (pelo menos 24 ou pelo menos 32 semanas, respetivamente), comparando o número de episódios hemorrágicos tratados entre a profilaxia com concizumab (braço 4) e a profilaxia anterior (NN7415-4322).

As médias estimadas da TAH e as razões da TAH associadas baseiam-se numa regressão binomial negativa com o número de hemorragias do doente analisadas como uma função do regime de tratamento aleatorizado e o logaritmo da duração do período de observação incluído como um desvio no modelo, incorporando medições repetidas intra-doente utilizando uma matriz de covariância não estruturada. A não inferioridade foi confirmada se o limite superior do IC de 95% da razão da TAH estivesse abaixo de 2,0.

O ensaio também avaliou a eficácia da profilaxia com concizumab em doentes com HA e HB sem inibidores na redução do número de hemorragias espontâneas tratadas, hemorragias articulares tratadas, hemorragias em articulações-alvo tratadas e todas as hemorragias (tratadas e não tratadas). As medianas das TAH e o número de doentes com zero hemorragias estão apresentados nos Quadros 4 e 5 (braços aleatorizados 1 e 2) e nos Quadros 6 e 7 (comparação intra-doente no braço 4).

A eficácia também foi avaliada quando todos os doentes nos braços 2, 3 e 4 completaram pelo menos 56 semanas de tratamento e os resultados foram consistentes com os apresentados nos Quadros 4 e 5.

Tratamento de metrorragias em ensaios clínicos

Ao utilizar o regime posológico de concizumab e a orientação sobre metrorragias na secção 4.2, as hemorragias foram tratadas de forma eficaz e segura, não tendo sido observados acontecimentos tromboembólicos. A segurança e eficácia da utilização concomitante do regime posológico de profilaxia com concizumab e do tratamento metrorrágico foram confirmadas nos ensaios NN7415-4311 e NN7415-4307 (≥ 56 semanas para os braços de tratamento com concizumab). No ensaio NN7415-4311, foram tratadas um total de 408 hemorragias com rFVIIa (maioritariamente) e FEIBA,

enquanto no ensaio NN7415-4307, um total de 662 episódios hemorrágicos foram tratados com FVIII e FIX.

Imunogenicidade

Durante os períodos de tratamento nos ensaios NN7415-4159 (11 semanas), NN7415-4310 e NN7415-4255 (\geq 76 semanas), NN7415-4311 (\geq 56 semanas para os braços de tratamento com concizumab) e NN7415-4307 (\geq 56 semanas para os braços de tratamento com concizumab), 71 dos 320 doentes tratados com concizumab (22,2%) testaram positivo para anticorpos anti-concizumab, dos quais 18 doentes (5,6%) testaram positivo para anticorpos neutralizantes *in vitro*. Em 2 (2,8%) dos 71 doentes que testaram positivo para anticorpos anti-concizumab, os anticorpos neutralizantes *in vitro* ocorreram em simultâneo com a reposição dos níveis de TFPI livre. Nos restantes 69 doentes (97,2%), não se identificou qualquer efeito clinicamente significativo dos anticorpos na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia de concizumab.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com concizumab num ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hemofilia A congénita com ou sem inibidores e no tratamento da hemofilia B congénita com ou sem inibidores (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os ensaios farmacocinéticos demonstraram que a exposição sistémica ao concizumab, conforme medida pela AUC e $C_{\text{máx}}$, aumentou com o aumento da dose de uma forma superior à proporcionalidade da dose. Este comportamento farmacocinético não linear é causado pela farmacocinética mediada pelo alvo (*target-mediated drug disposition*, TMDD) que ocorre quando o concizumab se liga ao TFPI ancorado em células endoteliais com eliminação subsequente do complexo fármaco-alvo. Este é um processo saturável e a extensão da eliminação de concizumab pela TMDD é determinada pela quantidade de TFPI ancorado em células endoteliais. Isto resulta numa eliminação rápida/depuração elevada em concentrações baixas de concizumab (em que a via não linear é dominante) e numa eliminação mais lenta/depuração mais baixa em concentrações mais elevadas de concizumab (em que a via linear é dominante).

A exposição ao concizumab foi semelhante entre a hemofilia A e B com ou sem inibidores.

A média geométrica das concentrações de concizumab no estado estacionário na semana 24 são apresentadas no Quadro 8. As concentrações plasmáticas pré-dose (mínimas) permaneceram estáveis ao longo das 56 semanas de tratamento.

Quadro 8 Concentrações plasmáticas de concizumab no estado estacionário durante o intervalo de administração de 24 horas na semana 24

Parâmetros	HA N=73*	HB N=54*	HA com inibidores N=62*	HB com inibidores N=37*
$C_{\text{máx,ss}}$ (ng/ml), média geométrica (CV%)	1028,7 (129%)	721,8 (164%)	1165,9 (147%)	1168,9 (103%)
$C_{\text{min,ss}}$ (ng/ml), média geométrica (CV%)	724,4 (153%)	554,9 (216%)	652,1 (256%)	689,6 (172%)
Razão $C_{\text{máx}} / C_{\text{min}}$, média (SD)	1,4 (0,4)	1,6 (0,6)	2,6 (6,6)	1,5 (0,5)

$C_{\text{máx,ss}}$ = concentração plasmática máxima no estado estacionário.

$C_{\text{min,ss}}$ = concentração plasmática pré-dose (mínima) no estado estacionário.

*no regime posológico de concizumab.

Absorção

Após a administração subcutânea de uma dose única de 0,05–3 mg/kg de concizumab em participantes saudáveis e hemofílicos, o tempo para a concentração plasmática máxima de concizumab ($t_{\text{máx}}$) foi de 8 horas a 99 horas (4,1 dias).

Biotransformação

O concizumab é um anticorpo e, tal como outras proteínas de grandes dimensões, estas são principalmente catabolizadas pela proteólise lisossomal em aminoácidos, que são subsequentemente excretados ou reutilizados pelo organismo. Espera-se que o concizumab siga esta via catabólica tanto para a via de eliminação não linear através da TMDD, como para a via de eliminação linear através da ligação ao recetor Fc, que é frequente para anticorpos.

Eliminação

Tanto as vias lineares como as não lineares contribuem para a eliminação de concizumab. A semivida terminal em participantes saudáveis e hemofílicos, aos quais foi administrada uma dose única subcutânea de 0,25–3 mg/kg, foi medida entre as 39 horas (1,6 dias) e as 195 horas (8,1 dias). Nos níveis de estado estacionário, em que a eliminação linear se torna dominante, a semivida total pode ser mais longa.

Populações especiais

Idade

A idade não teve qualquer efeito sobre a exposição de concizumab em doentes com hemofilia A ou B com ou sem inibidores. A população do estudo encontrava-se na faixa etária entre os 12–68 anos de idade.

Compromisso renal

Existem dados limitados sobre o compromisso renal. Dos 256 doentes tratados com o regime posológico de concizumab nos ensaios NN7415-4311 e NN7415-4307, 19 doentes tinham compromisso renal ligeiro (TFGe entre 60 e 90 ml/min/1,73 m²) e 1 doente tinha compromisso renal moderado (TFGe entre 30 e 60 ml/min/1,73 m²) no momento em que a dose de carga foi administrada. Não foi observado qualquer impacto na exposição de concizumab. Não existem dados disponíveis sobre o compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Existem dados limitados ou inexistentes sobre o compromisso hepático. Dos 256 doentes tratados com o regime posológico de concizumab nos ensaios NN7415-4311 e NN7415-4307, 9 doentes tinham enzimas hepáticas elevadas (ALT ou AST $\geq 1,5 \times$ LSN) no momento em que a dose de carga foi administrada. Não foi observado qualquer impacto na exposição de concizumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Foi observada a formação de trombos mediada por farmacologia num estudo de toxicologia de 52 semanas em macacos cinomolgos em doses subcutâneas de ≥ 1 mg/kg/dia (correspondendo a 300 vezes a exposição humana, com base na AUC_{0-24h}).

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico de concizumab ou estudos para determinar os efeitos de concizumab na genotoxicidade.

Fertilidade

Num estudo de toxicidade de 26 semanas em macacos cinomolgos do sexo masculino e feminino sexualmente maduros com doses subcutâneas até 9 mg/kg/dia (correspondendo a 3400 vezes a exposição humana, com base na AUC_{0-24h}), o concizumab não afetou a fertilidade (tamanho testicular, funcionalidade dos espermatozóides ou duração do ciclo menstrual) e não causou quaisquer alterações nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos.

Teratogenicidade

Não existem dados disponíveis relativamente aos potenciais efeitos secundários de concizumab no desenvolvimento embriofetal.

Interação medicamentosa

Num estudo de toxicidade de interação medicamentosa de 28 dias em macacos cinomolgos com uma posologia diária de 1 mg/kg de concizumab para alcançar o estado estacionário, foram administradas três doses intravenosas consecutivas de até 1 mg/kg de rFVIIa com intervalos de 2 horas aos animais que receberam a administração de concizumab. Não foram observados resultados adversos numa exposição de concizumab correspondente a 200 vezes a exposição humana, com base na AUC_{0-24h}.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloridrato de L-arginina
L-histidina
Cloreto de sódio
Sacarose
Polissorbato 80 (E 433)
Fenol
Ácido clorídrico (para ajuste do pH) (E 507)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) (E 524)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Antes da primeira utilização

3 anos.

Após a primeira utilização

Conservar até 4 semanas a uma temperatura até 30 °C ou no frigorífico.

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 28 dias a 30 °C ou no frigorífico. Do ponto de vista microbiológico, após a primeira abertura da embalagem, o medicamento pode ser armazenado por um período máximo de 28 dias a 30 °C ou no frigorífico. Outros períodos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da primeira utilização

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar. Manter afastado do elemento de refrigeração no frigorífico.

Após a primeira utilização

Guardar a caneta pré-cheia com a tampa colocada para proteger a solução da luz.

Guardar a caneta pré-cheia sem uma agulha colocada. Isto assegura uma dosagem precisa e previne contaminações, infecções e derrames.

Não congelar. Manter afastado do elemento de refrigeração no frigorífico.

Alhemo deve ser protegido do calor e da luz e não deve ser armazenado sob a luz solar direta.

Para as condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Alhemo é fornecido numa caneta pré-cheia descartável, multidose e portátil, que consiste num cartucho de vidro de 1,5 ml ou 3 ml selado numa caneta injetora, composta por componentes de plástico e molas de metal. O cartucho é fechado na parte inferior com um disco de borracha e na parte superior com um disco de borracha laminado selado com uma tampa de alumínio. Os discos de borracha não são feitos com látex de borracha natural.

A caneta pré-cheia está embalada numa embalagem exterior. Alhemo está disponível nas seguintes dimensões de embalagem e o botão injetor e o invólucro do cartucho na caneta injetora estão codificados por cores de acordo com a dosagem:

- 15 mg/1,5 ml (azul): Embalagens unitárias contendo 1 caneta pré-cheia e embalagens múltiplas contendo 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias.
- 60 mg/1,5 ml (castanha): Embalagens unitárias contendo 1 caneta pré-cheia e embalagens múltiplas contendo 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias.
- 150 mg/1,5 ml (dourada): Embalagens unitárias contendo 1 caneta pré-cheia e embalagens múltiplas contendo 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias.
- 300 mg/3 ml (dourada): Embalagens unitárias contendo 1 caneta pré-cheia.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas para injeção não estão incluídas. Alhemo foi concebido para ser utilizado com agulhas NovoFine Plus ou NovoFine com um calibre de 32 e um comprimento de 4 mm. Se forem utilizadas agulhas com mais de 4 mm, devem ser utilizadas técnicas de injeção que minimizem o risco de injeção intramuscular, por exemplo, injetar numa prega de pele solta.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para uma injeção mais confortável, deixe o medicamento aquecer até à temperatura ambiente, caso tenha sido guardado no frigorífico. Não utilize fontes de aquecimento artificiais.

Inspecione visualmente a solução antes da utilização. O Alhemo, na janela da caneta, é um líquido límpido a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelo e praticamente isento de partículas visíveis. São aceitáveis partículas de proteína translúcidas a brancas.

Não utilize se o medicamento apresentar descoloração.

As instruções completas para a preparação e administração do medicamento são fornecidas nas “Instruções de Utilização”.

Os adolescentes e os doentes magros devem ser instruídos no sentido de utilizarem técnicas de injeção que minimizem o risco de injeção intramuscular, por exemplo, injetar numa prega de pele solta.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de dezembro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Os materiais educacionais destinados aos profissionais de saúde devem incluir:

- O Resumo das Características do Medicamento.
- Guia para profissionais de saúde com os seguintes elementos-chave:
 - Breve introdução ao concizumab e ao risco de acontecimentos tromboembólicos.
 - Orientações sobre a utilização de concizumab, incluindo as seguintes informações:
 - o Os médicos devem discutir com o doente e/ou o prestador de cuidados de saúde sobre a dose e o esquema dos agentes de “bypass”, se necessário, enquanto estiverem a receber profilaxia com o concizumab.
 - o Deve haver precaução quando o doente apresenta um risco elevado de desenvolver acontecimentos tromboembólicos.
 - o Os doentes devem ser informados e monitorizados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de acontecimentos tromboembólicos.
 - o Em caso de suspeita de acontecimentos tromboembólicos, o concizumab deve ser descontinuado e devem ser iniciadas investigações adicionais e tratamento médico adequado.
 - Aviso para lembrar a distribuição dos materiais educacionais a todos os doentes e garantir que eles leem e compreendem esses materiais.
 - Aviso para lembrar que todos os doentes a receber tratamento com concizumab devem receber um Cartão de Alerta do Doente e recordar que devem tê-lo sempre consigo e mostrá-lo aos profissionais de saúde que os possam vir a tratar.
 - Aviso para lembrar a notificação de quaisquer acontecimentos adversos associados à utilização de concizumab.

Os materiais educacionais destinados aos doentes/prestadores de cuidados de saúde devem incluir:

- O folheto informativo.
- Guia para doentes/prestadores de cuidados de saúde com as seguintes mensagens-chave:
 - Breve introdução ao concizumab e ao risco de acontecimentos tromboembólicos.
 - Descrição dos sinais e sintomas dos acontecimentos tromboembólicos.
 - Aviso para lembrar que devem parar de utilizar concizumab se surgirem sintomas e contactar imediatamente o médico.
 - Aviso para lembrar de ter sempre consigo o seu Cartão de Alerta do Doente e mostrá-lo aos profissionais de saúde que os possam vir a tratar.
 - Aviso para lembrar que devem notificar quaisquer acontecimentos adversos ao seu médico assistente.
- Cartão de Alerta do Doente com os seguintes elementos-chave:
 - Aviso para lembrar de ter sempre consigo o cartão e mostrá-lo aos profissionais de saúde para informar sobre o tratamento com concizumab e o risco de acontecimentos tromboembólicos.
 - Contacto do médico prescritor de concizumab do doente.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 15 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 15 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (10 mg/ml)
1 ml de solução contém 10 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea
As agulhas não estão incluídas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Leia as instruções
Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alhemo 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (com *blue box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 15 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 15 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (10 mg/ml)
1 ml de solução contém 10 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

As agulhas não estão incluídas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Leia as instruções

Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alhemo 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (sem *blue box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 15 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 15 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (10 mg/ml)
1 ml de solução contém 10 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Solução injetável**

1 caneta pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

As agulhas não estão incluídas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Leia as instruções

Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas

Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Alhemo 15 mg/1,5 ml injetável
concizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 60 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 60 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (40 mg/ml)
1 ml de solução contém 40 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea
As agulhas não estão incluídas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Leia as instruções
Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alhemo 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (com *blue box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 60 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 60 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (40 mg/ml)
1 ml de solução contém 40 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

As agulhas não estão incluídas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Leia as instruções

Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alhemo 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (sem *blue box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 60 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 60 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (40 mg/ml)
1 ml de solução contém 40 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

As agulhas não estão incluídas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Leia as instruções

Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas

Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Alhemo 60 mg/1,5 ml injetável
concizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 150 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (100 mg/ml)
1 ml de solução contém 100 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea
As agulhas não estão incluídas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Leia as instruções
Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alhemo 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (com *blue box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 150 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (100 mg/ml)
1 ml de solução contém 100 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

As agulhas não estão incluídas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Leia as instruções

Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alhemo 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (sem *blue box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 150 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de concizumab em 1,5 ml de solução (100 mg/ml)
1 ml de solução contém 100 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

As agulhas não estão incluídas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Leia as instruções

Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas

Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Alhemo 150 mg/1,5 ml injetável
concizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDAD

1,5 ml

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alhemo 300 mg/3 ml, solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de concizumab em 3 ml de solução (100 mg/ml)
1 ml de solução contém 100 mg de concizumab,

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

As agulhas não estão incluídas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Leia as instruções

Encontre o folheto por baixo da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas

Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes de utilizar: Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a primeira utilização: Conservar no frigorífico ou fora do frigorífico, mas manter a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar nem conservar sob luz solar direta.

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1881/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alhemo 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Alhemo 300 mg/3 ml injetável
concizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Alhemo 15 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia concizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Alhemo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Alhemo
3. Como utilizar Alhemo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Alhemo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Alhemo e para que é utilizado

O que é Alhemo

Alhemo contém a substância ativa concizumab, que pertence a um grupo de medicamentos denominados “anticorpos monoclonais”. O concizumab é uma proteína que reconhece e que se liga a um alvo no sangue envolvido no processo de coagulação.

Para que é utilizado Alhemo

Alhemo é utilizado para prevenir ou reduzir a frequência de hemorragias em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com:

- hemofilia A com inibidores.
- hemofilia A grave (quando o nível de fator VIII no sangue é inferior a 1%) sem inibidores.
- hemofilia B com inibidores.
- hemofilia B moderada/grave (quando o nível de fator IX no sangue é inferior ou igual a 2%) sem inibidores.

A hemofilia A é uma deficiência congénita do fator VIII de coagulação do sangue e a hemofilia B é uma deficiência congénita do fator IX de coagulação do sangue.

Como funciona Alhemo

O concizumab bloqueia um fator natural no seu sangue que impede a coagulação do sangue. Este fator é designado por inibidor da via do fator tecidual. Este bloqueio torna a coagulação do seu sangue mais eficaz e, portanto, ajuda a prevenir ou reduzir as hemorragias quando lhe falta um fator de coagulação.

O Alhemo atua independentemente do fator VIII e do fator IX e independentemente dos inibidores destes fatores.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Alhemo

Não utilize Alhemo

- Se tem alergia ao concizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Reações alérgicas

Existe o risco de ter uma reação alérgica. Interrompa o tratamento e contacte o seu médico se tiver sintomas de reações alérgicas, tais como erupção na pele, vermelhidão, urticária e comichão. Também pode apresentar sintomas de reações alérgicas graves, tais como:

- Comichão em grandes áreas da pele
- Vermelhidão e/ou inchaço dos lábios, língua, rosto ou mãos
- Dificuldade em engolir
- Falta de ar
- Pieira
- Aperto no peito
- Pele pálida e fria
- Batimento acelerado do coração
- Tonturas devido a pressão arterial baixa.

Pare de utilizar Alhemo e procure imediatamente ajuda médica se tiver sintomas de reações alérgicas graves.

Coágulos sanguíneos

Os coágulos sanguíneos podem formar-se em qualquer parte do corpo.

Pare de utilizar Alhemo e contacte imediatamente o seu médico se tiver sintomas de coágulos sanguíneos, tais como:

- Inchaço, calor, dor ou vermelhidão da pele – estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo nas suas pernas ou braços.
- Sensação de falta de ar, dor intensa no peito – estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos no seu coração ou pulmões.
- Dor de cabeça, sentir-se confuso, dificuldade na fala ou nos movimentos, dormência do rosto, dor ou inchaço nos olhos, ou problemas com a sua visão – estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo no seu cérebro ou nos olhos.
- Dor súbita no estômago ou na zona lombar – estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos nos seus intestinos ou rins.

Crianças e adolescentes

Alhemo não é recomendado para crianças com menos de 12 anos. A segurança e os benefícios deste medicamento não são ainda conhecidos nesta população.

Outros medicamentos e Alhemo

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Utilize um método de contraceção altamente eficaz durante o tratamento com Alhemo e durante 7 semanas após a sua última injeção. Fale com o seu médico sobre o tipo de contraceutivo a utilizar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Alhemo afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Alhemo contém sódio e polissorbatos

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,25 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Alhemo

Consulte as **Instruções de utilização** detalhadas no verso deste folheto antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de Alhemo. Fale com o seu médico se precisar de utilizar técnicas de injeção alternativas, por exemplo, doentes magros e adolescentes podem precisar de injetar numa prega de pele solta para evitar injetar demasiado fundo (no músculo).

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Gestão de hemorragias intermenstruais

Pode ser necessário usar fator VIII, fator IX ou agentes de “bypass” para tratar hemorragias intermenstruais enquanto utiliza Alhemo. Siga cuidadosamente as instruções do seu profissional de saúde sobre quando e como utilizar estes produtos com fator VIII ou fator IX ou agentes de “bypass”.

A dose recomendada para adultos e adolescentes é

- Dose inicial no dia 1: 1 mg por kg de peso corporal.
- A partir do dia 2 até a dose de manutenção estar definida: 0,20 mg por kg de peso corporal uma vez por dia.
- Dose de manutenção individual conforme decidido pelo médico: 0,15; 0,20 ou 0,25 mg por kg de peso corporal uma vez por dia.

Alhemo é injetado sob a pele do seu abdómen ou coxa e pode ser utilizado a qualquer hora do dia.

Se utilizar mais Alhemo do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Alhemo

Alhemo pode ser utilizado a qualquer hora do dia.

Uma ou mais doses esquecidas de Alhemo afetam o bom funcionamento do medicamento. É importante administrar Alhemo todos os dias.

Se falhar a sua dose diária de Alhemo:

Se falhar uma dose durante as primeiras 4 semanas de tratamento, contacte o seu médico para falar sobre como retomar o tratamento.

Se falhar uma dose após a definição da dose de manutenção:

- Se falhou 1 dose diária, retome a sua dose diária.
- Se falhou 2 a 6 doses diárias, tome a sua dose diária duas vezes (como duas injeções separadas, cada uma correspondendo a uma dose diária) e, depois, continue a tomar a sua dose diária no dia seguinte.
- Se falhou 7 ou mais doses diárias, contacte imediatamente o seu médico, uma vez que terá de receber uma nova dose de carga antes de continuar com a sua dose diária no dia seguinte.

Em caso de dúvidas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Alhemo

Poderá já não estar protegido contra hemorragias. Não pare de utilizar Alhemo sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Alhemo e contacte imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sintomas de reações alérgicas graves ou sintomas de coágulos sanguíneos. Ver “Advertências e precauções” na secção 2.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Reações no local da injeção, tais como vermelhidão, hemorragia, comichão, urticária, inchaço, dor, dormência.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Reação alérgica.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Coágulos sanguíneos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Alhemo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução está descolorada.

Antes de utilizar

- Conserve as canetas de Alhemo não utilizadas entre 2 °C - 8 °C no frigorífico.
- Guarde a sua caneta nova não utilizada com a tampa da caneta colocada.
- Quando conservada no frigorífico, não guarde a caneta diretamente junto do elemento de refrigeração.
- Não utilize Alhemo se tiver sido congelado ou conservado a temperaturas superiores a 30 °C.

Após a primeira utilização

- Guarde a caneta de Alhemo que estiver atualmente a utilizar sem uma agulha colocada até 28 dias (4 semanas), quer seja:
 - No frigorífico entre 2 °C - 8 °C.
Não conserve a caneta diretamente junto do elemento de refrigeração. Não utilize Alhemo se tiver sido congelado.
 - A uma temperatura ambiente inferior a 30 °C.
Deite a caneta fora se esta tiver sido conservada acima de 30 °C. Não conserve a caneta sob a luz direta do sol.
- Conservo a sua caneta de Alhemo em utilização com a tampa da caneta colocada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Alhemo

- A substância ativa é concizumab.
Um mililitro de Alhemo 15 mg/1,5 ml contém 10 mg de concizumab.
Os outros componentes são cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver também a secção 2 “Alhemo contém sódio e polissorbatos”.

Qual o aspeto de Alhemo e conteúdo da embalagem

Alhemo é uma solução injetável transparente a ligeiramente opaca e incolor a ligeiramente amarela numa caneta pré-cheia descartável. Partículas proteicas translúcidas a brancas são aceitáveis.

Alhemo 15 mg/1,5 ml está disponível numa embalagem unitária contendo 1 caneta pré-cheia ou numa embalagem múltipla de 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas para injeção não estão incluídas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

Alhemo 15 mg/1,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia concizumab



Qual o conteúdo desta embalagem?

- 1 caneta pré-cheia de Alhemo
- Folheto informativo

As agulhas não estão incluídas.

Leia as instruções e certifique-se de que recebeu formação do seu médico ou enfermeiro antes de utilizar a caneta.

Siga as instruções do seu médico ou enfermeiro sobre como utilizar Alhemo e com que frequência deve injetar Alhemo.

A caneta é pré-cheia com 15 mg de Alhemo apenas para utilização subcutânea (injeção na pele). A caneta contém várias doses de Alhemo.

A caneta pode administrar um máximo de 8 mg numa única injeção. O intervalo no marcador de doses é de 0,1 mg. Se precisar de mais de 8 mg, terá de injetar várias vezes. Estão disponíveis outras canetas que podem administrar a sua dose diária numa única injeção. Fale com o seu médico ou enfermeiro.



Informação de segurança

A caneta destina-se a ser utilizada por um único doente e não pode ser partilhada. Partilhar a sua caneta ou agulhas pode levar a infeção e transmissão de doenças.

Deve utilizar sempre uma agulha nova para cada injeção. Não reutilize agulhas, uma vez que isto pode levar ao bloqueio da agulha, infeção e administração incorreta da dose.

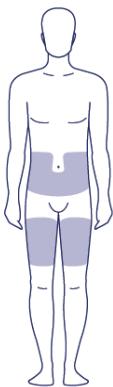
A agulha está coberta por duas tampas. Tem de retirar ambas as tampas. Caso se esqueça de retirar ambas as tampas, não irá injetar qualquer solução.

Onde devo injetar a minha dose no meu corpo?

Pode injetar na pele:

- Do seu estômago (abdómen) OU
- Da sua coxa.

Injete num ângulo de 90°. As áreas cinzentas na imagem à direita mostram os locais de injeção. Para cada injeção, selecione um novo local de injeção a, pelo menos, 5 centímetros do local da última injeção.



Verifique a sua caneta 1

Verifique o rótulo da caneta

Observe o nome e a cor para se certificar de que tem o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa da caneta e verifique que o Alhemo na janela da caneta é uma solução límpida a ligeiramente opaca e incolor a ligeiramente amarela. Partículas proteicas translúcidas a brancas são aceitáveis. Se o Alhemo tiver um aspeto descolorado, não utilize a caneta.

Verifique o prazo de validade

Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta para se certificar de que não expirou. Não utilize a caneta caso o prazo de validade tenha sido ultrapassado.

Se a sua caneta estiver fria

Pode injetar o Alhemo saído diretamente do frigorífico ou deixar atingir a temperatura ambiente antes de injetar. Pode aquecer a caneta nas palmas das suas mãos. Não utilize quaisquer outras fontes de aquecimento.

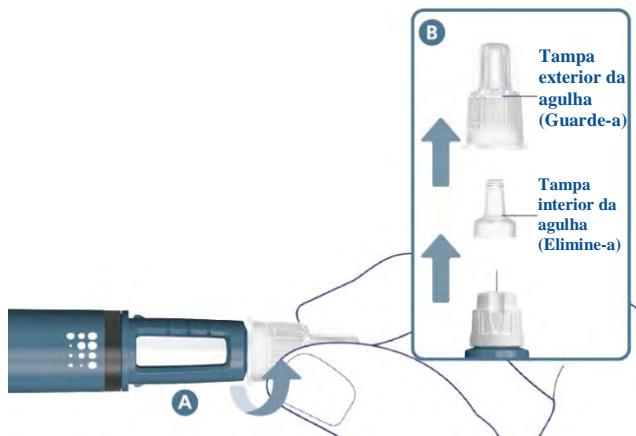
Coloque uma agulha nova 2

Pegue numa agulha nova e retire o selo de proteção.

- Encaixe a agulha a direito na sua caneta. Enrosque até apertar. Ver A.
- Retire a tampa exterior da agulha e guarde-a. Ver B.
- Retire a tampa interior da agulha e elimine-a. Ver B.

Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.

Utilize apenas agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Esta caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoFine Plus calibre 32G x 4 mm ou NovoFine calibre 32G x 4 mm. Se utilizar agulhas com mais de 4 mm de comprimento, fale com o seu médico ou enfermeiro sobre como administrar a sua injeção.



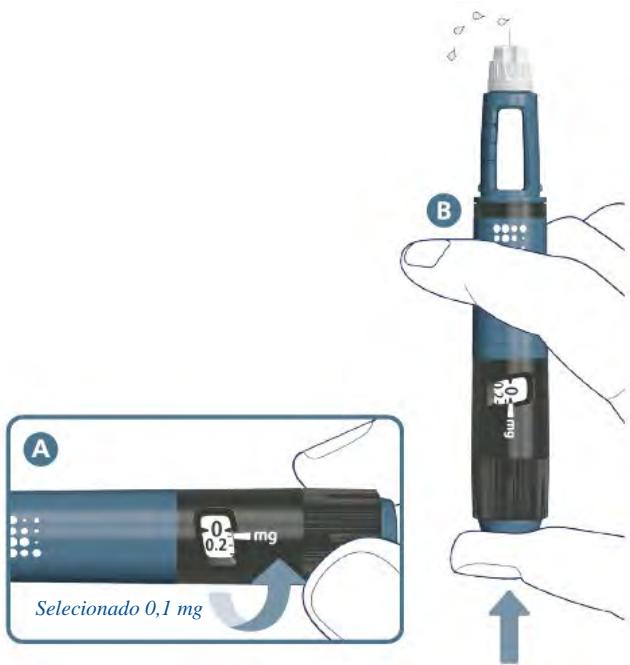
Teste o fluxo

3

Pode aparecer uma gota de Alhemo na ponta da agulha, mas, mesmo assim, deve testar o fluxo de Alhemo antes de **cada injeção** para evitar a subdosagem:

- a. Rode o seletor de dose uma vez para selecionar 0,1 mg. Ver A na Figura abaixo. Mantenha a caneta com a agulha virada para cima.
- b. Pressione o botão injetor. Ver B.
- c. Esteja atento a um fluxo de Alhemo a sair da ponta da agulha. Ver B.

Se não aparecer nenhum fluxo, vá a *Resolução de problemas se não aparecer qualquer fluxo ao testar o fluxo*.



Selecione a sua dose

4

Rode o seletor de dose para selecionar a dose que lhe foi prescrita.

Confirme que selecionou a dose correta.

Pode ajustar a sua dose rodando o seletor de dose em qualquer direção.

Se precisar de uma dose maior do que a que consegue selecionar, tem de injetar-se várias vezes para receber a sua dose completa. Estão disponíveis outras canetas que podem administrar a sua dose diária numa única injeção. Fale com o seu médico ou enfermeiro. Para mais informações, consulte o passo 6.

A caneta contém 15 mg de Alhemo.

A caneta pode administrar um máximo de 8 mg numa injeção.



Injete a sua dose

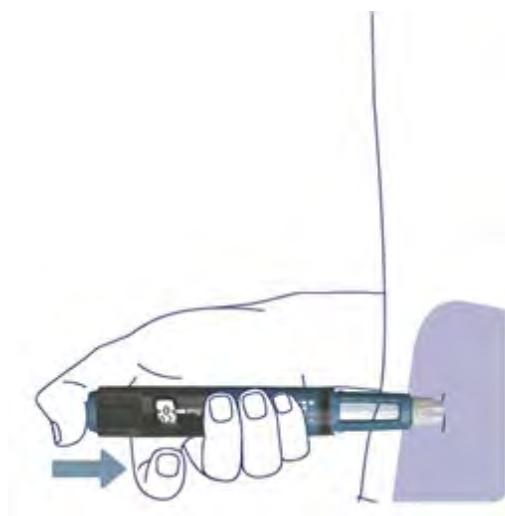
5

Leia os passos de a. até e. antes de começar a injetar.

Isto é para assegurar que administra a sua dose completa.

- a. Selecione o local da injeção. Ver *Onde devo injetar a minha dose no meu corpo?*
- b. Insira a agulha a direito no seu estômago (abdômen) ou coxa num ângulo de 90°.
- c. Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses regressar a <0>.
- d. Com a agulha ainda na sua pele, **conte lentamente até 6, após o marcador de doses ter regressado a <0>**.
- e. Retire a agulha da sua pele.

A caneta emite cliques durante a administração da dose e poderá também ouvir ou sentir um clique quando o marcador de doses regressa a <0>.



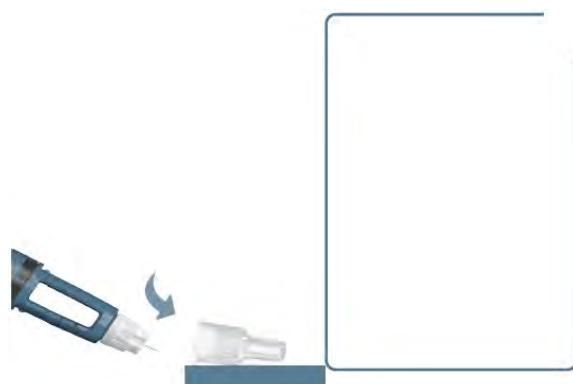
Retire a agulha

6

Retire a agulha da sua caneta após cada injeção inserindo a ponta da agulha na tampa exterior da agulha sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver tapada, empurre cuidadosamente a tampa exterior até estar totalmente colocada. Desenrosque a agulha. Não toque na extremidade traseira da agulha.

Elimine a agulha de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais.



Precisa de uma dose maior do que a que consegue selecionar?

O seu médico deve dar-lhe uma caneta que possa administrar a sua dose diária numa única injeção. Se precisar de uma dose maior do que a que consegue selecionar, tem de injetar-se mais do que uma vez para receber a sua dose completa.

Repita os passos 1 a 6 até ter recebido a sua dose completa. Quando tiver recebido a sua dose completa, vá para o passo 7.

- Use sempre uma agulha nova para cada injeção.
- Teste o fluxo de Alhemo antes de cada injeção.
- Calcule com exatidão a quantidade a injetar em cada injeção para receber a sua dose completa.

Coloque novamente a tampa da caneta na sua caneta para proteger Alhemo da luz.

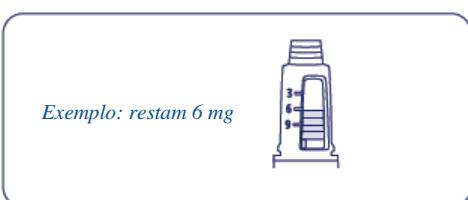
Agora a sua caneta está pronta para ser guardada até ser necessária da próxima vez.

Após a primeira utilização, não utilize a sua caneta por mais de 28 dias.



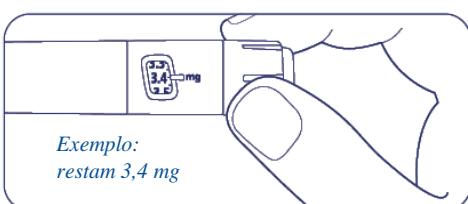
Que quantidade de Alhemo resta na sua caneta?

A escala da caneta mostra a quantidade aproximada de Alhemo que resta na sua caneta.



Se quiser ver com maior precisão a quantidade de Alhemo que resta na sua caneta, rode o seletor de dose até parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas que restam na caneta. O número mostrado no marcador de doses é o número de miligramas que restam na sua caneta.

Se o marcador de doses indicar 8, restam 8 mg ou mais na caneta. O exemplo abaixo mostra que restam 3,4 mg de Alhemo na caneta.



Resolução de problemas se não aparecer qualquer fluxo ao testar o fluxo (passo 3)

- Se não aparecer qualquer fluxo, repita o passo 3 até seis vezes até observar um fluxo.
- Se, mesmo assim, não aparecer qualquer fluxo, prepare uma agulha nova (passo 2) e teste novamente (passo 3).
- Se, mesmo assim, não aparecer qualquer fluxo após a utilização de uma agulha nova, não utilize a caneta. Utilize uma caneta nova.

Conservação

Veja a secção 5 “Como conservar Alhemo” no verso deste folheto.

Cuide bem da sua caneta

Trate a sua caneta com cuidado. O manuseamento indevido ou uma má utilização podem causar doses imprecisas. Se tal acontecer, poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou qualquer tipo de líquidos.

Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta. Se necessário, limpe-a com um detergente suave num pano húmido.

Mantenha a caneta fora da vista e do alcance de terceiros, especialmente de crianças.

Eliminação das canetas de Alhemo, agulhas e material de embalagem

Quando a caneta estiver vazia, deve eliminá-la de acordo com os regulamentos locais.

Não pode recarregar a sua caneta.

Para reduzir o risco de picada de agulha, elimine imediatamente as agulhas utilizadas conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais.

[Texto para a primeira página do folheto dobrado]

Folheto informativo e Instruções de utilização

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Alhemo 60 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia concizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Alhemo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Alhemo
3. Como utilizar Alhemo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Alhemo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Alhemo e para que é utilizado

O que é Alhemo

Alhemo contém a substância ativa concizumab, que pertence a um grupo de medicamentos denominados “anticorpos monoclonais”. O concizumab é uma proteína que reconhece e que se liga a um alvo no sangue envolvido no processo de coagulação.

Para que é utilizado Alhemo

Alhemo é utilizado para prevenir ou reduzir a frequência de hemorragias em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com:

- hemofilia A com inibidores.
- hemofilia A grave (quando o nível de fator VIII no sangue é inferior a 1%) sem inibidores.
- hemofilia B com inibidores.
- hemofilia B moderada/grave (quando o nível de fator IX no sangue é inferior ou igual a 2%) sem inibidores.

A hemofilia A é uma deficiência congénita do fator VIII de coagulação do sangue e a hemofilia B é uma deficiência congénita do fator IX de coagulação do sangue.

Como funciona Alhemo

O concizumab bloqueia um fator natural no seu sangue que impede a coagulação do sangue. Este fator é designado por inibidor da via do fator tecidual. Este bloqueio torna a coagulação do seu sangue mais eficaz e, portanto, ajuda a prevenir ou reduzir as hemorragias quando lhe falta um fator de coagulação.

O Alhemo atua independentemente do fator VIII e do fator IX e independentemente dos inibidores destes fatores.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Alhemo

Não utilize Alhemo

- Se tem alergia ao concizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Reações alérgicas

Existe o risco de ter uma reação alérgica. Interrompa o tratamento e contacte o seu médico se tiver sintomas de reações alérgicas, tais como erupção na pele, vermelhidão, urticária e comichão. Também pode apresentar sintomas de reações alérgicas graves, tais como:

- Comichão em grandes áreas da pele
- Vermelhidão e/ou inchaço dos lábios, língua, rosto ou mãos
- Dificuldade em engolir
- Falta de ar
- Pieira
- Aperto no peito
- Pele pálida e fria
- Batimento acelerado do coração
- Tonturas devido a pressão arterial baixa.

Pare de utilizar Alhemo e procure imediatamente ajuda médica se tiver sintomas de reações alérgicas graves.

Coágulos sanguíneos

Os coágulos sanguíneos podem formar-se em qualquer parte do corpo.

Pare de utilizar Alhemo e contacte imediatamente o seu médico se tiver sintomas de coágulos sanguíneos, tais como:

- Inchaço, calor, dor ou vermelhidão da pele – estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo nas suas pernas ou braços.
- Sensação de falta de ar, dor intensa no peito – estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos no seu coração ou pulmões.
- Dor de cabeça, sentir-se confuso, dificuldade na fala ou nos movimentos, dormência do rosto, dor ou inchaço nos olhos, ou problemas com a sua visão – estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo no seu cérebro ou nos olhos.
- Dor súbita no estômago ou na zona lombar – estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos nos seus intestinos ou rins.

Crianças e adolescentes

Alhemo não é recomendado para crianças com menos de 12 anos. A segurança e os benefícios deste medicamento não são ainda conhecidos nesta população.

Outros medicamentos e Alhemo

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Utilize um método de contraceção altamente eficaz durante o tratamento com Alhemo e durante 7 semanas após a sua última injeção. Fale com o seu médico sobre o tipo de contraceutivo a utilizar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Alhemo afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Alhemo contém sódio e polissorbatos

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,25 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Alhemo

Consulte as **Instruções de utilização** detalhadas no verso deste folheto antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de Alhemo. Fale com o seu médico se precisar de utilizar técnicas de injeção alternativas, por exemplo, doentes magros e adolescentes podem precisar de injetar numa prega de pele solta para evitar injetar demasiado fundo (no músculo).

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Gestão de hemorragias intermenstruais

Pode ser necessário usar fator VIII, fator IX ou agentes de “bypass” para tratar hemorragias intermenstruais enquanto utiliza Alhemo. Siga cuidadosamente as instruções do seu profissional de saúde sobre quando e como utilizar estes produtos com fator VIII ou fator IX ou agentes de “bypass”.

A dose recomendada para adultos e adolescentes é

- Dose inicial no dia 1: 1 mg por kg de peso corporal.
- A partir do dia 2 até a dose de manutenção estar definida: 0,20 mg por kg de peso corporal uma vez por dia.
- Dose de manutenção individual decidido pelo médico: 0,15; 0,20 ou 0,25 mg por kg de peso corporal uma vez por dia.

Alhemo é injetado sob a pele do seu abdómen ou coxa e pode ser utilizado a qualquer hora do dia.

Se utilizar mais Alhemo do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Alhemo

Alhemo pode ser utilizado a qualquer hora do dia.

Uma ou mais doses esquecidas de Alhemo afetam o bom funcionamento do medicamento. É importante administrar Alhemo todos os dias.

Se falhar a sua dose diária de Alhemo:

Se falhar uma dose durante as primeiras 4 semanas de tratamento, contacte o seu médico para falar sobre como retomar o tratamento.

Se falhar uma dose após a definição da dose de manutenção:

- Se falhou 1 dose diária, retome a sua dose diária.
- Se falhou 2 a 6 doses diárias, tome a sua dose diária duas vezes (como duas injeções separadas, cada uma correspondendo a uma dose diária) e, depois, continue a tomar a sua dose diária no dia seguinte.
- Se falhou 7 ou mais doses diárias, contacte imediatamente o seu médico, uma vez que terá de receber uma nova dose de carga antes de continuar com a sua dose diária no dia seguinte.

Em caso de dúvidas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Alhemo

Poderá já não estar protegido contra hemorragias. Não pare de utilizar Alhemo sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Alhemo e contacte imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sintomas de reações alérgicas graves ou sintomas de coágulos sanguíneos. Ver “Advertências e precauções” na secção 2.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Reações no local da injeção, tais como vermelhidão, hemorragia, comichão, urticária, inchaço, dor, dormência.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Reação alérgica.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Coágulos sanguíneos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Alhemo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução está descolorada.

Antes de utilizar

- Conserve as canetas de Alhemo não utilizadas entre 2 °C - 8 °C no frigorífico.
- Guarde a sua caneta nova não utilizada com a tampa da caneta colocada.
- Quando conservada no frigorífico, não guarde a caneta diretamente junto do elemento de refrigeração.
- Não utilize Alhemo se tiver sido congelado ou conservado a temperaturas superiores a 30 °C.

Após a primeira utilização

- Guarde a caneta de Alhemo que estiver atualmente a utilizar sem uma agulha colocada até 28 dias (4 semanas), quer seja:
 - No frigorífico entre 2 °C - 8 °C.
Não conserve a caneta diretamente junto do elemento de refrigeração. Não utilize Alhemo se tiver sido congelado.
 - A uma temperatura ambiente inferior a 30 °C.
Deite a caneta fora se esta tiver sido conservada acima de 30 °C. Não conserve a caneta sob a luz direta do sol.
- Conservo a sua caneta de Alhemo em utilização com a tampa da caneta colocada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Alhemo

- A substância ativa é concizumab.
Um mililitro de Alhemo 60 mg/1,5 ml contém 40 mg de concizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver também a secção 2 “Alhemo contém sódio e polissorbatos”.

Qual o aspeto de Alhemo e conteúdo da embalagem

Alhemo é uma solução injetável transparente a ligeiramente opaca e incolor a ligeiramente amarela numa caneta pré-cheia descartável. Partículas proteicas translúcidas a brancas são aceitáveis.

Alhemo 60 mg/1,5 ml está disponível numa embalagem unitária contendo 1 caneta pré-cheia ou numa embalagem múltipla de 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas para injeção não estão incluídas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

Alhemo 60 mg/1,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia concizumab



Qual o conteúdo desta embalagem?

- 1 caneta pré-cheia de Alhemo
- Folheto informativo

As agulhas não estão incluídas.

Leia as instruções e certifique-se de que recebeu formação do seu médico ou enfermeiro antes de utilizar a caneta.

Siga as instruções do seu médico ou enfermeiro sobre como utilizar Alhemo e com que frequência deve injetar Alhemo.

A caneta é pré-cheia com 60 mg de Alhemo apenas para utilização subcutânea (injeção na pele). A caneta contém várias doses de Alhemo.

A caneta pode administrar um máximo de 32 mg numa única injeção. O intervalo no marcador de doses é de 0,4 mg. Se precisar de mais de 32 mg, terá de injetar várias vezes. Estão disponíveis outras canetas que podem administrar a sua dose diária numa única injeção. Fale com o seu médico ou enfermeiro.



Informação de segurança

A caneta destina-se a ser utilizada por um único doente e não pode ser partilhada. Partilhar a sua caneta ou agulhas pode levar a infeção e transmissão de doenças.

Deve utilizar sempre uma agulha nova para cada injeção. Não reutilize agulhas, uma vez que isto pode levar ao bloqueio da agulha, infeção e administração incorreta da dose.

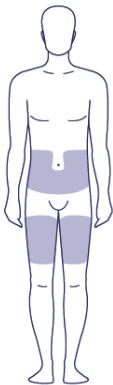
A agulha está coberta por duas tampas. Tem de retirar ambas as tampas. Caso se esqueça de retirar ambas as tampas, não irá injetar qualquer solução.

Onde devo injetar a minha dose no meu corpo?

Pode injetar na pele:

- Do seu estômago (abdómen) OU
- Da sua coxa.

Injete num ângulo de 90°. As áreas cinzentas na imagem à direita mostram os locais de injeção. Para cada injeção, selecione um novo local de injeção a, pelo menos, 5 centímetros do local da última injeção.



Verifique a sua caneta 1

Verifique o rótulo da caneta

Observe o nome e a cor para se certificar de que tem o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa da caneta e verifique que o Alhemo na janela da caneta é uma solução límpida a ligeiramente opaca e incolor a ligeiramente amarela. Partículas proteicas translúcidas a brancas são aceitáveis. Se o Alhemo tiver um aspeto descolorado, não utilize a caneta.

Verifique o prazo de validade

Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta para se certificar de que não expirou. Não utilize a caneta caso o prazo de validade tenha sido ultrapassado.

Se a sua caneta estiver fria

Pode injetar o Alhemo saído diretamente do frigorífico ou deixar atingir a temperatura ambiente antes de injetar. Pode aquecer a caneta nas palmas das suas mãos. Não utilize quaisquer outras fontes de aquecimento.

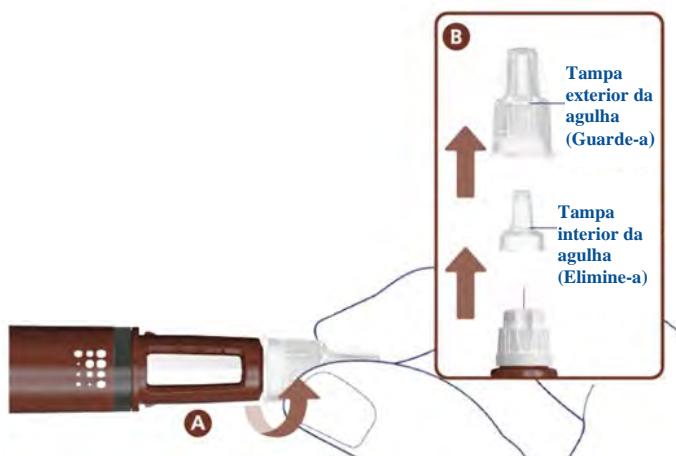
Coloque uma agulha nova 2

Pegue numa agulha nova e retire o selo de proteção.

- Encaixe a agulha a direito na sua caneta. Enrosque até apertar. Ver A.
- Retire a tampa exterior da agulha e guarde-a. Ver B.
- Retire a tampa interior da agulha e elimine-a. Ver B.

Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.

Utilize apenas agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Esta caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoFine Plus calibre 32G x 4 mm ou NovoFine calibre 32G x 4 mm. Se utilizar agulhas com mais de 4 mm de comprimento, fale com o seu médico ou enfermeiro sobre como administrar a sua injeção.

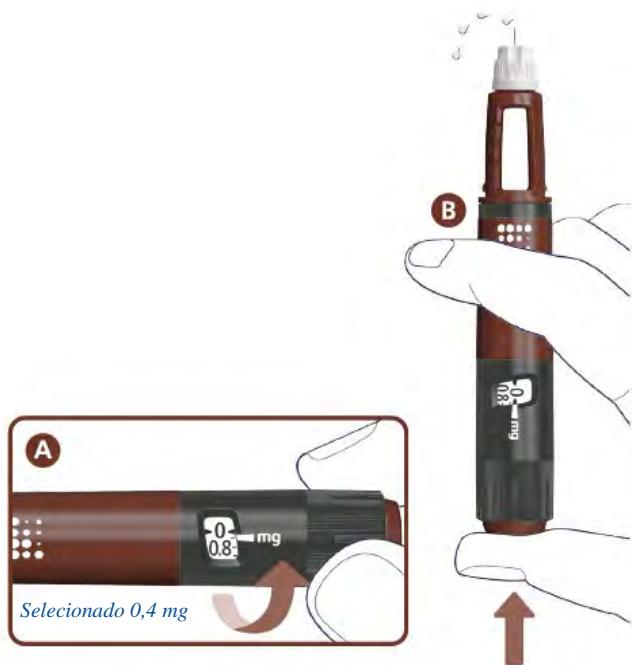


Teste o fluxo 3

Pode aparecer uma gota de Alhemo na ponta da agulha, mas deve, mesmo assim, testar o fluxo de Alhemo antes de **cada injeção** para evitar a subdosagem:

- a. Rode o seletor de dose uma vez para selecionar 0,4 mg. Ver A na Figura abaixo. Mantenha a caneta com a agulha virada para cima.
- b. Pressione o botão injetor. Ver B.
- c. Esteja atento a um fluxo de Alhemo a sair da ponta da agulha. Ver B.

Se não aparecer nenhum fluxo, vá a *Resolução de problemas se não aparecer qualquer fluxo ao testar o fluxo*.



Selecione a sua dose 4

Rode o seletor de dose para selecionar a dose que lhe foi prescrita.

Confirme que selecionou a dose correta.

Pode ajustar a sua dose rodando o seletor de dose em qualquer direção.

Se precisar de uma dose maior do que a que consegue selecionar, tem de injetar-se várias vezes para receber a sua dose completa. Estão disponíveis outras canetas que podem administrar a sua dose diária numa única injeção. Fale com o seu médico ou enfermeiro. Para mais informações, consulte o passo 6.

A caneta contém 60 mg de Alhemo.

A caneta pode administrar um máximo de 32 mg numa injeção.



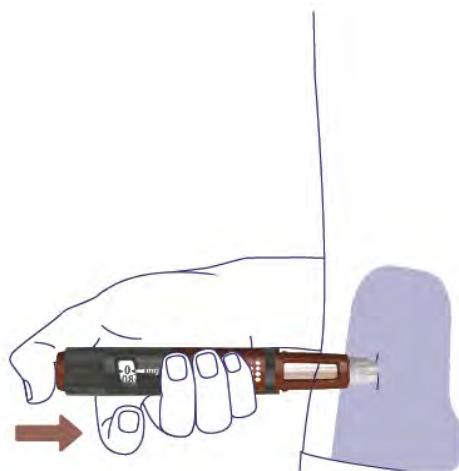
Injete a sua dose 5

Leia os passos de a. até e. antes de começar a injetar.

Isto é para assegurar que administra a sua dose completa.

- Selecione o local da injeção. Ver *Onde devo injetar a minha dose no meu corpo?*
- Insira a agulha a direito no seu estômago (abdómen) ou coxa num ângulo de 90°.
- Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses regressar a <0>.
- Com a agulha ainda na sua pele, conte lentamente até 6, após o marcador de doses ter regressado a <0>.**
- Retire a agulha da sua pele.

A caneta emite cliques durante a administração da dose e poderá também ouvir ou sentir um clique quando o marcador de doses regressa a <0>.

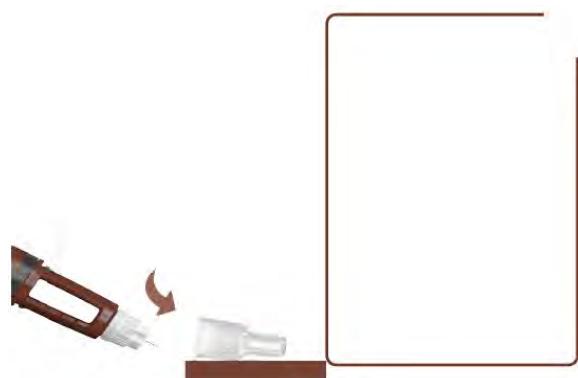


Retire a agulha 6

Retire a agulha da sua caneta após cada injeção inserindo a ponta da agulha na tampa exterior da agulha sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver tapada, empurre cuidadosamente a tampa exterior até estar totalmente colocada. Desenrosque a agulha. Não toque na extremidade traseira da agulha.

Elimine a agulha de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais.



Precisa de uma dose maior do que a que consegue selecionar?

O seu médico deve dar-lhe uma caneta que possa administrar a sua dose diária numa única injeção. Se precisar de uma dose maior do que a que consegue selecionar, tem de injetar-se mais do que uma vez para receber a sua dose completa.

Repita os passos 1 a 6 até ter recebido a sua dose completa. Quando tiver recebido a sua dose completa, vá para o passo 7.

- Use sempre uma agulha nova para cada injeção.
- Teste o fluxo de Alhemo antes de cada injeção.
- Calcule com exatidão a quantidade a injetar em cada injeção para receber a sua dose completa.

Após a sua dose 7

Coloque novamente a tampa da caneta na sua caneta para proteger Alhemo da luz.

Agora a sua caneta está pronta para ser guardada até ser necessária da próxima vez.

Após a primeira utilização, não utilize a sua caneta por mais de 28 dias.



Que quantidade de Alhemo resta na sua caneta?

A escala da caneta mostra a quantidade aproximada de Alhemo que resta na sua caneta.



Se quiser ver com maior precisão a quantidade de Alhemo que resta na sua caneta, rode o seletor de dose até parar. O indicador de dose ficará alinhado com o número de miligramas que restam na caneta. O número mostrado no marcador de doses é o número de miligramas que restam na sua caneta.

Se o marcador de doses indicar 32, restam 32 mg ou mais na caneta. O exemplo abaixo mostra que restam 13,6 mg de Alhemo na caneta.



Resolução de problemas se não aparecer qualquer fluxo ao testar o fluxo (passo 3)

- Se não aparecer qualquer fluxo, repita o passo 3 até seis vezes até observar um fluxo.
- Se, mesmo assim, não aparecer qualquer fluxo, prepare uma agulha nova (passo 2) e teste novamente (passo 3).
- Se, mesmo assim, não aparecer qualquer fluxo após a utilização de uma agulha nova, não utilize a caneta. Utilize uma caneta nova.

Conservação

Veja a secção 5 “Como conservar Alhemo” no verso deste folheto.

Cuide bem da sua caneta

Trate a sua caneta com cuidado. O manuseamento indevido ou uma má utilização podem causar doses imprecisas. Se tal acontecer, poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou qualquer tipo de líquidos.

Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta. Se necessário, limpe-a com um detergente suave num pano húmido.

Mantenha a caneta fora da vista e do alcance de terceiros, especialmente de crianças.

Eliminação das canetas de Alhemo, agulhas e material de embalagem

Quando a caneta estiver vazia, deve eliminá-la de acordo com os regulamentos locais.

Não pode recarregar a sua caneta.

Para reduzir o risco de picada de agulha, elimine imediatamente as agulhas utilizadas conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais.

[Texto para a primeira página do folheto dobrado]

Folheto informativo e Instruções de utilização

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Alhemo 150 mg/1,5 ml, solução injetável em caneta pré-cheia concizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Alhemo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Alhemo
3. Como utilizar Alhemo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Alhemo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Alhemo e para que é utilizado

O que é Alhemo

Alhemo contém a substância ativa concizumab, que pertence a um grupo de medicamentos denominados “anticorpos monoclonais”. O concizumab é uma proteína que reconhece e que se liga a um alvo no sangue envolvido no processo de coagulação.

Para que é utilizado Alhemo

Alhemo é utilizado para prevenir ou reduzir a frequência de hemorragias em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com:

- hemofilia A com inibidores.
- hemofilia A grave (quando o nível de fator VIII no sangue é inferior a 1%) sem inibidores.
- hemofilia B com inibidores.
- hemofilia B moderada/grave (quando o nível de fator IX no sangue é inferior ou igual a 2%) sem inibidores.

A hemofilia A é uma deficiência congénita do fator VIII de coagulação do sangue e a hemofilia B é uma deficiência congénita do fator IX de coagulação do sangue.

Como funciona Alhemo

O concizumab bloqueia um fator natural no seu sangue que impede a coagulação do sangue. Este fator é designado por inibidor da via do fator tecidual. Este bloqueio torna a coagulação do seu sangue mais eficaz e, portanto, ajuda a prevenir ou reduzir as hemorragias quando lhe falta um fator de coagulação.

O Alhemo atua independentemente do fator VIII e do fator IX e independentemente dos inibidores destes fatores.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Alhemo

Não utilize Alhemo

- Se tem alergia ao concizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Reações alérgicas

Existe o risco de ter uma reação alérgica. Interrompa o tratamento e contacte o seu médico se tiver sintomas de reações alérgicas, tais como erupção na pele, vermelhidão, urticária e comichão. Também pode apresentar sintomas de reações alérgicas graves, tais como:

- Comichão em grandes áreas da pele
- Vermelhidão e/ou inchaço dos lábios, língua, rosto ou mãos
- Dificuldade em engolir
- Falta de ar
- Pieira
- Aperto no peito
- Pele pálida e fria
- Batimento acelerado do coração
- Tonturas devido a pressão arterial baixa.

Pare de utilizar Alhemo e procure imediatamente ajuda médica se tiver sintomas de reações alérgicas graves.

Coágulos sanguíneos

Os coágulos sanguíneos podem formar-se em qualquer parte do corpo.

Pare de utilizar Alhemo e contacte imediatamente o seu médico se tiver sintomas de coágulos sanguíneos, tais como:

- Inchaço, calor, dor ou vermelhidão da pele – estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo nas suas pernas ou braços.
- Sensação de falta de ar, dor intensa no peito – estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos no seu coração ou pulmões.
- Dor de cabeça, sentir-se confuso, dificuldade na fala ou nos movimentos, dormência do rosto, dor ou inchaço nos olhos, ou problemas com a sua visão – estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo no seu cérebro ou nos olhos.
- Dor súbita no estômago ou na zona lombar – estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos nos seus intestinos ou rins.

Crianças e adolescentes

Alhemo não é recomendado para crianças com menos de 12 anos. A segurança e os benefícios deste medicamento não são ainda conhecidos nesta população.

Outros medicamentos e Alhemo

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Utilize um método de contraceção altamente eficaz durante o tratamento com Alhemo e durante 7 semanas após a sua última injeção. Fale com o seu médico sobre o tipo de contraceutivo a utilizar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Alhemo afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Alhemo contém sódio e polissorbatos

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,25 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Alhemo

Consulte as **Instruções de utilização** detalhadas no verso deste folheto antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de Alhemo. Fale com o seu médico se precisar de utilizar técnicas de injeção alternativas, por exemplo, doentes magros e adolescentes podem precisar de injetar numa prega de pele solta para evitar injetar demasiado fundo (no músculo).

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Gestão de hemorragias intermenstruais

Pode ser necessário usar fator VIII, fator IX ou agentes de “bypass” para tratar hemorragias intermenstruais enquanto utiliza Alhemo. Siga cuidadosamente as instruções do seu profissional de saúde sobre quando e como utilizar estes produtos com fator VIII ou fator IX ou agentes de “bypass”.

A dose recomendada para adultos e adolescentes é

- Dose inicial no dia 1: 1 mg por kg de peso corporal.
- A partir do dia 2 até a dose de manutenção estar definida: 0,20 mg por kg de peso corporal uma vez por dia.
- Dose de manutenção individual decidido pelo médico: 0,15; 0,20 ou 0,25 mg por kg de peso corporal uma vez por dia.

Alhemo é injetado sob a pele do seu abdómen ou coxa e pode ser utilizado a qualquer hora do dia.

Se utilizar mais Alhemo do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Alhemo

Alhemo pode ser utilizado a qualquer hora do dia.

Uma ou mais doses esquecidas de Alhemo afetam o bom funcionamento do medicamento. É importante administrar Alhemo todos os dias.

Se falhar a sua dose diária de Alhemo:

Se falhar uma dose durante as primeiras 4 semanas de tratamento, contacte o seu médico para falar sobre como retomar o tratamento.

Se falhar uma dose após a definição da dose de manutenção:

- Se falhou 1 dose diária, retome a sua dose diária.
- Se falhou 2 a 6 doses diárias, tome a sua dose diária duas vezes (como duas injeções separadas, cada uma correspondendo a uma dose diária) e, depois, continue a tomar a sua dose diária no dia seguinte.
- Se falhou 7 ou mais doses diárias, contacte imediatamente o seu médico, uma vez que terá de receber uma nova dose de carga antes de continuar com a sua dose diária no dia seguinte.

Em caso de dúvidas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Alhemo

Poderá já não estar protegido contra hemorragias. Não pare de utilizar Alhemo sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Alhemo e contacte imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sintomas de reações alérgicas graves ou sintomas de coágulos sanguíneos. Ver “Advertências e precauções” na secção 2.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Reações no local da injeção, tais como vermelhidão, hemorragia, comichão, urticária, inchaço, dor, dormência.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Reação alérgica.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Coágulos sanguíneos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Alhemo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução está descolorada.

Antes de utilizar

- Conserve as canetas de Alhemo não utilizadas entre 2 °C - 8 °C no frigorífico.
- Guarde a sua caneta nova não utilizada com a tampa da caneta colocada.
- Quando conservada no frigorífico, não guarde a caneta diretamente junto do elemento de refrigeração.
- Não utilize Alhemo se tiver sido congelado ou conservado a temperaturas superiores a 30 °C.

Após a primeira utilização

- Guarde a caneta de Alhemo que estiver atualmente a utilizar sem uma agulha colocada até 28 dias (4 semanas), quer seja:
 - No frigorífico entre 2 °C - 8 °C.
Não conserve a caneta diretamente junto do elemento de refrigeração. Não utilize Alhemo se tiver sido congelado.
 - A uma temperatura ambiente inferior a 30 °C.
Deite a caneta fora se esta tiver sido conservada acima de 30 °C. Não conserve a caneta sob a luz direta do sol.
- Conservo a sua caneta de Alhemo em utilização com a tampa da caneta colocada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Alhemo

- A substância ativa é concizumab.
Um mililitro de Alhemo 150 mg/1,5 ml contém 100 mg de concizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver também a secção 2 “Alhemo contém sódio e polissorbatos”.

Qual o aspeto de Alhemo e conteúdo da embalagem

Alhemo é uma solução injetável transparente a ligeiramente opaca e incolor a ligeiramente amarela numa caneta pré-cheia descartável. Partículas proteicas translúcidas a brancas são aceitáveis.

Alhemo 150 mg/1,5 ml está disponível numa embalagem unitária contendo 1 caneta pré-cheia ou numa embalagem múltipla de 5 (5 embalagens de 1) canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas para injeção não estão incluídas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

Alhemo 150 mg/1,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia concizumab



Qual o conteúdo desta embalagem?

- 1 caneta pré-cheia de Alhemo
- Folheto informativo

As agulhas não estão incluídas.

Leia as instruções e certifique-se de que recebeu formação do seu médico ou enfermeiro antes de utilizar a caneta.

Siga as instruções do seu médico ou enfermeiro sobre como utilizar Alhemo e com que frequência deve injetar Alhemo.

A caneta é pré-cheia com 150 mg de Alhemo apenas para utilização subcutânea (injeção na pele). A caneta contém várias doses de Alhemo.

A caneta pode administrar um máximo de 80 mg numa única injeção. O intervalo no marcador de doses é de 1 mg. Se precisar de mais de 80 mg, terá de injetar várias vezes.

Informação de segurança

A caneta destina-se a ser utilizada por um único doente e não pode ser partilhada. Partilhar a sua caneta ou agulhas pode levar a infeção e transmissão de doenças.

Deve utilizar sempre uma agulha nova para cada injeção. Não reutilize agulhas, uma vez que isto pode levar ao bloqueio da agulha, infecção e administração incorreta da dose.

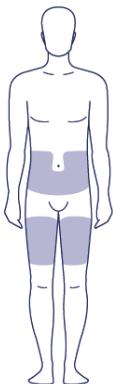
A agulha está coberta por duas tampas. Tem de retirar ambas as tampas. Caso se esqueça de retirar ambas as tampas, não irá injetar qualquer solução.

Onde devo injetar a minha dose no meu corpo?

Pode injetar na pele:

- Do seu estômago (abdómen) OU
- Da sua coxa.

Injetar num ângulo de 90°. As áreas cinzentas na imagem à direita mostram os locais de injeção. Para cada injeção, selecione um novo local de injeção a, pelo menos, 5 centímetros do local da última injeção.



Verifique a sua caneta

1

Verifique o rótulo da caneta

Observe o nome e a cor para se certificar de que tem o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa da caneta e verifique que o Alhemo na janela da caneta é uma solução límpida a ligeiramente opaca e incolor a ligeiramente amarela. Partículas proteicas translúcidas a brancas são aceitáveis. Se o Alhemo tiver um aspeto descolorado, não utilize a caneta.

Verifique o prazo de validade

Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta para se certificar de que não expirou. Não utilize a caneta caso o prazo de validade tenha sido ultrapassado.

Se a sua caneta estiver fria

Pode injetar o Alhemo saído diretamente do frigorífico ou deixar atingir a temperatura ambiente antes de injetar. Pode aquecer a caneta nas palmas das suas mãos. Não utilize quaisquer outras fontes de aquecimento.

Coloque uma agulha nova

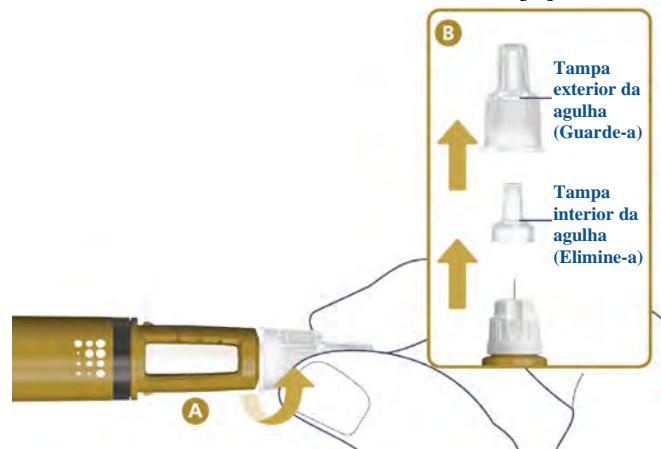
2

Pegue numa agulha nova e retire o selo de proteção.

- Encaixe a agulha a direito na sua caneta. Enrosque até apertar. Ver A.
- Retire a tampa exterior da agulha e guarde-a. Ver B.
- Retire a tampa interior da agulha e elimine-a. Ver B.

Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.

Utilize apenas agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Esta caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoFine Plus calibre 32G x 4 mm ou NovoFine calibre 32G x 4 mm. Se utilizar agulhas com mais de 4 mm de comprimento, fale com o seu médico ou enfermeiro sobre como administrar a sua injeção.

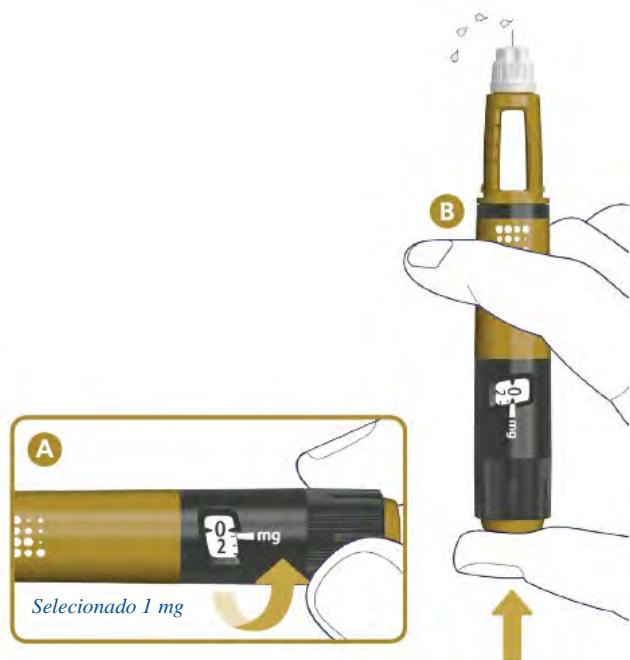


Teste o fluxo 3

Pode aparecer uma gota de Alhemo na ponta da agulha, mas deve, mesmo assim, testar o fluxo de Alhemo antes de **cada injeção** para evitar a subdosagem:

- Rode o seletor de dose uma vez para selecionar 1 mg. Ver A na Figura abaixo. Mantenha a caneta com a agulha virada para cima.
- Pressione o botão injetor. Ver B.
- Esteja atento a um fluxo de Alhemo a sair da ponta da agulha. Ver B.

Se não aparecer nenhum fluxo, vá a *Resolução de problemas se não aparecer qualquer fluxo ao testar o fluxo*.



Selecione a sua dose

4

Rode o seletor de dose para selecionar a dose que lhe foi prescrita.

Confirme que selecionou a dose correta.

Pode ajustar a sua dose rodando o seletor de dose em qualquer direção.

Se precisar de uma dose maior do que a que consegue selecionar, tem de injetar-se várias vezes para receber a sua dose completa. Para mais informações, consulte o passo 6.

A caneta contém 150 mg de Alhemo.

A caneta pode administrar um máximo de 80 mg numa injeção.



Injete a sua dose

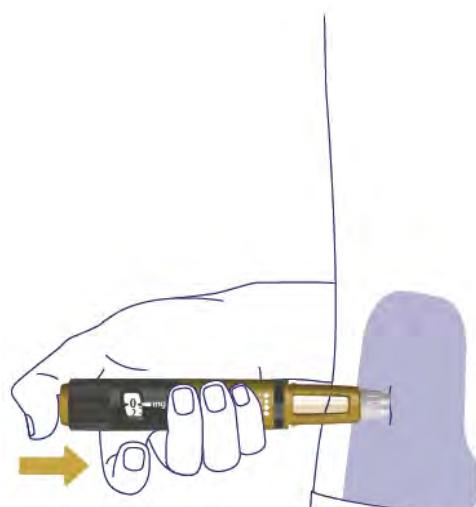
5

Leia os passos de a. até e. antes de começar a injetar.

Isto é para assegurar que administra a sua dose completa.

- a. Selecione o local da injeção. Ver *Onde devo injetar a minha dose no meu corpo?*
- b. Insira a agulha a direito no seu estômago (abdómen) ou coxa num ângulo de 90°.
- c. Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses regressar a <0>.
- d. Com a agulha ainda na sua pele, **conte lentamente até 6, após o marcador de doses ter regressado a <0>**.
- e. Retire a agulha da sua pele.

A caneta emite cliques durante a administração da dose e poderá também ouvir ou sentir um clique quando o marcador de doses regressa a <0>.



Retire a agulha

6

Retire a agulha da sua caneta após cada injeção inserindo a ponta da agulha na tampa exterior da agulha sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver tapada, empurre cuidadosamente a tampa exterior até estar totalmente colocada. Desenrosque a agulha. Não toque na extremidade traseira da agulha.

Elimine a agulha de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais.



Precisa de uma dose maior do que a que consegue selecionar?

Se precisar de uma dose maior do que a que consegue selecionar, tem de injetar-se mais do que uma vez para receber a sua dose completa. Repita os passos 1 a 6 até ter recebido a sua dose completa. Quando tiver recebido a sua dose completa, vá para o passo 7.

- Use sempre uma agulha nova para cada injeção.
- Teste o fluxo de Alhemo antes de cada injeção.
- Calcule com exatidão a quantidade a injetar em cada injeção para receber a sua dose completa.

Após a sua dose

7

Coloque novamente a tampa da caneta na sua caneta para proteger Alhemo da luz.

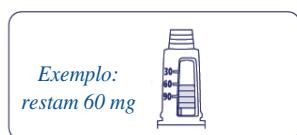
Agora a sua caneta está pronta para ser guardada até ser necessária da próxima vez.

Após a primeira utilização, não utilize a sua caneta por mais de 28 dias.



Que quantidade de Alhemo resta na sua caneta?

A escala da caneta mostra a quantidade aproximada de Alhemo que resta na sua caneta.



Se quiser ver com maior precisão a quantidade de Alhemo que resta na sua caneta, rode o seletor de dose até parar. O indicador de doses ficará alinhado com o número de miligramas que restam na caneta. O número mostrado no marcador de doses é o número de miligramas que restam na sua caneta.

Se o marcador de doses indicar 80, restam 80 mg ou mais na caneta. O exemplo abaixo mostra que restam 34 mg de Alhemo na caneta.



Resolução de problemas se não aparecer qualquer fluxo ao testar o fluxo (passo 3)

- Se não aparecer qualquer fluxo, repita o passo 3 até seis vezes até observar um fluxo.
- Se, mesmo assim, não aparecer qualquer fluxo, prepare uma agulha nova (passo 2) e teste novamente (passo 3).
- Se, mesmo assim, não aparecer qualquer fluxo após a utilização de uma agulha nova, não utilize a caneta. Utilize uma caneta nova.

Conservação

Veja a secção 5 “Como conservar Alhemo” no verso deste folheto.

Cuide bem da sua caneta

Trate a sua caneta com cuidado. O manuseamento indevido ou uma má utilização podem causar doses imprecisas. Se tal acontecer, poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou qualquer tipo de líquidos.

Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta. Se necessário, limpe-a com um detergente suave num pano húmido.

Mantenha a caneta fora da vista e do alcance de terceiros, especialmente de crianças.

Eliminação das canetas de Alhemo, agulhas e material de embalagem

Quando a caneta estiver vazia, deve eliminá-la de acordo com os regulamentos locais.

Não pode recarregar a sua caneta.

Para reduzir o risco de picada de agulha, elimine imediatamente as agulhas utilizadas conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais.

[Texto para a primeira página do folheto dobrado]

Folheto informativo e Instruções de utilização

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Alhemo 300 mg/3 ml, solução injetável em caneta pré-cheia concizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Alhemo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Alhemo
3. Como utilizar Alhemo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Alhemo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Alhemo e para que é utilizado

O que é Alhemo

Alhemo contém a substância ativa concizumab, que pertence a um grupo de medicamentos denominados “anticorpos monoclonais”. O concizumab é uma proteína que reconhece e que se liga a um alvo no sangue envolvido no processo de coagulação.

Para que é utilizado Alhemo

Alhemo é utilizado para prevenir ou reduzir a frequência de hemorragias em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com:

- hemofilia A com inibidores.
- hemofilia A grave (quando o nível de fator VIII no sangue é inferior a 1%) sem inibidores.
- hemofilia B com inibidores.
- hemofilia B moderada/grave (quando o nível de fator IX no sangue é inferior ou igual a 2%) sem inibidores.

A hemofilia A é uma deficiência congénita do fator VIII de coagulação do sangue e a hemofilia B é uma deficiência congénita do fator IX de coagulação do sangue.

Como funciona Alhemo

O concizumab bloqueia um fator natural no seu sangue que impede a coagulação do sangue. Este fator é designado por inibidor da via do fator tecidual. Este bloqueio torna a coagulação do seu sangue mais eficaz e, portanto, ajuda a prevenir ou reduzir as hemorragias quando lhe falta um fator de coagulação.

O Alhemo atua independentemente do fator VIII e do fator IX e independentemente dos inibidores destes fatores.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Alhemo

Não utilize Alhemo

- Se tem alergia ao concizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Reações alérgicas

Existe o risco de ter uma reação alérgica. Interrompa o tratamento e contacte o seu médico se tiver sintomas de reações alérgicas, tais como erupção na pele, vermelhidão, urticária e comichão. Também pode apresentar sintomas de reações alérgicas graves, tais como:

- Comichão em grandes áreas da pele
- Vermelhidão e/ou inchaço dos lábios, língua, rosto ou mãos
- Dificuldade em engolir
- Falta de ar
- Pieira
- Aperto no peito
- Pele pálida e fria
- Batimento acelerado do coração
- Tonturas devido a pressão arterial baixa.

Pare de utilizar Alhemo e procure imediatamente ajuda médica se tiver sintomas de reações alérgicas graves.

Coágulos sanguíneos

Os coágulos sanguíneos podem formar-se em qualquer parte do corpo.

Pare de utilizar Alhemo e contacte imediatamente o seu médico se tiver sintomas de coágulos sanguíneos, tais como:

- Inchaço, calor, dor ou vermelhidão da pele – estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo nas suas pernas ou braços.
- Sensação de falta de ar, dor intensa no peito – estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos no seu coração ou pulmões.
- Dor de cabeça, sentir-se confuso, dificuldade na fala ou nos movimentos, dormência do rosto, dor ou inchaço nos olhos, ou problemas com a sua visão – estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo no seu cérebro ou nos olhos.
- Dor súbita no estômago ou na zona lombar – estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos nos seus intestinos ou rins.

Crianças e adolescentes

Alhemo não é recomendado para crianças com menos de 12 anos. A segurança e os benefícios deste medicamento não são ainda conhecidos nesta população.

Outros medicamentos e Alhemo

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Utilize um método de contraceção altamente eficaz durante o tratamento com Alhemo e durante 7 semanas após a sua última injeção. Fale com o seu médico sobre o tipo de contraceutivo a utilizar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Alhemo afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Alhemo contém sódio e polissorbatos

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,25 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Alhemo

Consulte as **Instruções de utilização** detalhadas no verso deste folheto antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de Alhemo. Fale com o seu médico se precisar de utilizar técnicas de injeção alternativas, por exemplo, doentes magros e adolescentes podem precisar de injetar numa prega de pele solta para evitar injetar demasiado fundo (no músculo).

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Gestão de hemorragias intermenstruais

Pode ser necessário usar fator VIII, fator IX ou agentes de “bypass” para tratar hemorragias intermenstruais enquanto utiliza Alhemo. Siga cuidadosamente as instruções do seu profissional de saúde sobre quando e como utilizar estes produtos com fator VIII ou fator IX ou agentes de “bypass”.

A dose recomendada para adultos e adolescentes é

- Dose inicial no dia 1: 1 mg por kg de peso corporal.
- A partir do dia 2 até a dose de manutenção estar definida: 0,20 mg por kg de peso corporal uma vez por dia.
- Dose de manutenção individual decidido pelo médico: 0,15; 0,20 ou 0,25 mg por kg de peso corporal uma vez por dia.

Alhemo é injetado sob a pele do seu abdómen ou coxa e pode ser utilizado a qualquer hora do dia.

Se utilizar mais Alhemo do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Alhemo

Alhemo pode ser utilizado a qualquer hora do dia.

Uma ou mais doses esquecidas de Alhemo afetam o bom funcionamento do medicamento. É importante administrar Alhemo todos os dias.

Se falhar a sua dose diária de Alhemo:

Se falhar uma dose durante as primeiras 4 semanas de tratamento, contacte o seu médico para falar sobre como retomar o tratamento.

Se falhar uma dose após a definição da dose de manutenção:

- Se falhou 1 dose diária, retome a sua dose diária.
- Se falhou 2 a 6 doses diárias, tome a sua dose diária duas vezes (como duas injeções separadas, cada uma correspondendo a uma dose diária) e, depois, continue a tomar a sua dose diária no dia seguinte.
- Se falhou 7 ou mais doses diárias, contacte imediatamente o seu médico, uma vez que terá de receber uma nova dose de carga antes de continuar com a sua dose diária no dia seguinte.

Em caso de dúvidas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Alhemo

Poderá já não estar protegido contra hemorragias. Não pare de utilizar Alhemo sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Alhemo e contacte imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sintomas de reações alérgicas graves ou sintomas de coágulos sanguíneos. Ver “Advertências e precauções” na secção 2.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Reações no local da injeção, tais como vermelhidão, hemorragia, comichão, urticária, inchaço, dor, dormência.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Reação alérgica.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Coágulos sanguíneos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Alhemo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução está descolorada.

Antes de utilizar

- Conserve as canetas de Alhemo não utilizadas entre 2 °C - 8 °C no frigorífico.
- Guarde a sua caneta nova não utilizada com a tampa da caneta colocada.
- Quando conservada no frigorífico, não guarde a caneta diretamente junto do elemento de refrigeração.
- Não utilize Alhemo se tiver sido congelado ou conservado a temperaturas superiores a 30 °C.

Após a primeira utilização

- Guarde a caneta de Alhemo que estiver atualmente a utilizar sem uma agulha colocada até 28 dias (4 semanas), quer seja:
 - No frigorífico entre 2 °C - 8 °C.
Não conserve a caneta diretamente junto do elemento de refrigeração. Não utilize Alhemo se tiver sido congelado.
 - A uma temperatura ambiente inferior a 30 °C.
Deite a caneta fora se esta tiver sido conservada acima de 30 °C. Não conserve a caneta sob a luz direta do sol.
- Conservo a sua caneta de Alhemo em utilização com a tampa da caneta colocada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Alhemo

- A substância ativa é concizumab.
Um mililitro de Alhemo 300 mg/3 ml contém 100 mg de concizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, fenol, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver também a secção 2 “Alhemo contém sódio e polissorbatos”.

Qual o aspeto de Alhemo e conteúdo da embalagem

Alhemo é uma solução injetável transparente a ligeiramente opaca e incolor a ligeiramente amarela numa caneta pré-cheia descartável. Partículas proteicas translúcidas a brancas são aceitáveis.

Alhemo 300 mg/3 ml está disponível numa embalagem unitária contendo 1 caneta pré-cheia.

As agulhas para injeção não estão incluídas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

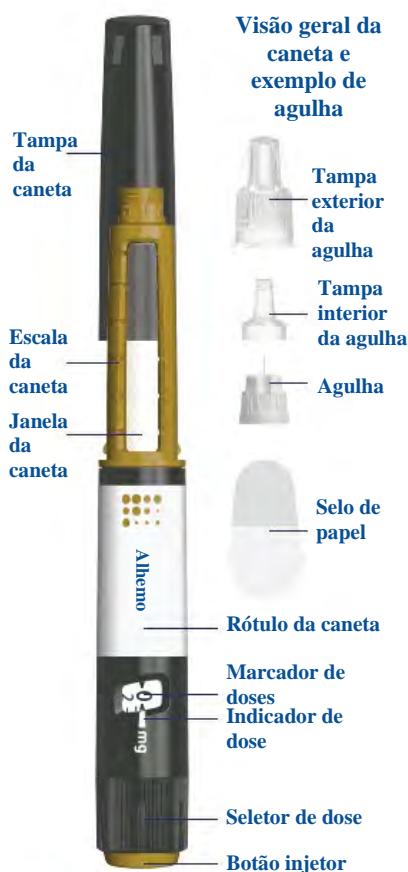
Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização

Alhemo 300 mg/3 ml solução injetável em caneta pré-cheia
concizumab



Qual o conteúdo desta embalagem?

- 1 caneta pré-cheia de Alhemo
- Folheto informativo

As agulhas não estão incluídas.

Leia as instruções e certifique-se de que recebeu formação do seu médico ou enfermeiro antes de utilizar a caneta.

Siga as instruções do seu médico ou enfermeiro sobre como utilizar Alhemo e com que frequência deve injetar Alhemo.

A caneta é pré-cheia com 300 mg de Alhemo apenas para utilização subcutânea (injeção na pele). A caneta contém várias doses de Alhemo.

A caneta pode administrar um máximo de 80 mg numa injeção. O intervalo no marcador de doses é de 1 mg. Se precisar de mais de 80 mg, terá de injetar várias vezes.

Informação de segurança

A caneta destina-se a ser utilizada por um único doente e não pode ser partilhada. Partilhar a sua caneta ou agulhas pode levar a infeção e transmissão de doenças.

Deve utilizar sempre uma agulha nova para cada injeção. Não reutilize agulhas, uma vez que isto pode levar ao bloqueio da agulha, infecção e administração incorreta da dose.

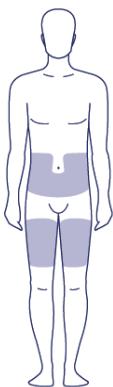
A agulha está coberta por duas tampas. Tem de retirar ambas as tampas. Caso se esqueça de retirar ambas as tampas, não irá injetar qualquer solução.

Onde devo injetar a minha dose no meu corpo?

Pode injetar na pele:

- Do seu estômago (abdómen) OU
- Da sua coxa.

Injete num ângulo de 90°. As áreas cinzentas na imagem à direita mostram os locais de injeção. Para cada injeção, selecione um novo local de injeção a, pelo menos, 5 centímetros do local da última injeção.



Verifique a sua caneta

1

Verifique o rótulo da caneta

Observe o nome e a cor para se certificar de que tem o medicamento correto.

Inspecione o medicamento

Retire a tampa da caneta e verifique que o Alhemo na janela da caneta é uma solução límpida a ligeiramente opaca e incolor a ligeiramente amarela. Partículas proteicas translúcidas a brancas são aceitáveis. Se o Alhemo tiver um aspeto descolorado, não utilize a caneta.

Verifique o prazo de validade

Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta para se certificar de que não expirou. Não utilize a caneta caso o prazo de validade tenha sido ultrapassado.

Se a sua caneta estiver fria

Pode injetar o Alhemo saído diretamente do frigorífico ou deixar atingir a temperatura ambiente antes de injetar. Pode aquecer a caneta nas palmas das suas mãos. Não utilize quaisquer outras fontes de aquecimento.

Coloque uma agulha nova

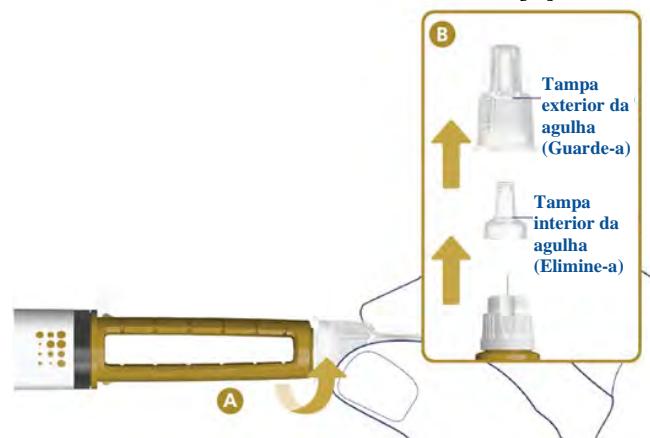
2

Pegue numa agulha nova e retire o selo de proteção.

- Encaixe a agulha a direito na sua caneta. Enrosque até apertar. Ver A.
- Retire a tampa exterior da agulha e guarde-a. Ver B.
- Retire a tampa interior da agulha e elimine-a. Ver B.

Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.

Utilize apenas agulhas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro. Esta caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoFine Plus calibre 32G x 4 mm ou NovoFine calibre 32G x 4 mm. Se utilizar agulhas com mais de 4 mm de comprimento, fale com o seu médico ou enfermeiro sobre como administrar a sua injeção.

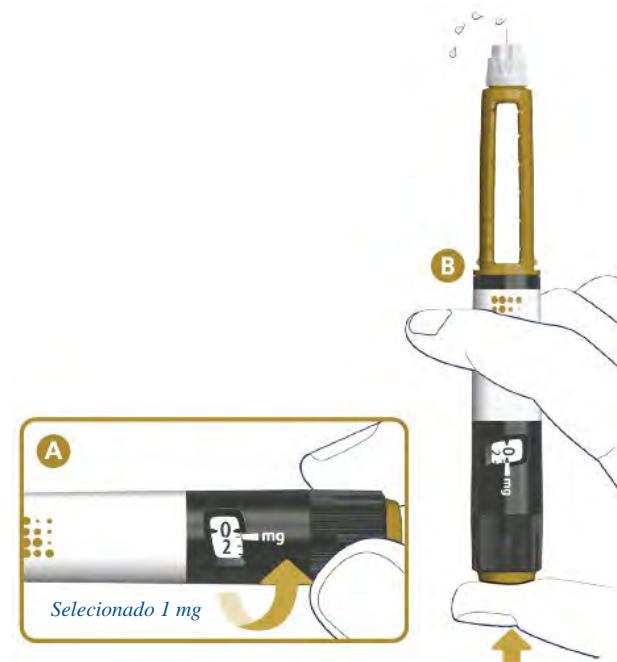


Teste o fluxo 3

Pode aparecer uma gota de Alhemo na ponta da agulha, mas deve, mesmo assim, testar o fluxo de Alhemo antes de **cada injeção** para evitar a subdosagem:

- Rode o seletor de dose uma vez para selecionar 1 mg. Ver A na Figura abaixo. Mantenha a caneta com a agulha virada para cima.
- Pressione o botão injetor. Ver B.
- Esteja atento a um fluxo de Alhemo a sair da ponta da agulha. Ver B.

Se não aparecer nenhum fluxo, vá a *Resolução de problemas se não aparecer qualquer fluxo ao testar o fluxo*.



Selecione a sua dose

4

Rode o seletor de dose para selecionar a dose que lhe foi prescrita.

Confirme que selecionou a dose correta.

Pode ajustar a sua dose rodando o seletor de dose em qualquer direção.

Se precisar de uma dose maior do que a que consegue selecionar, tem de injetar-se várias vezes para receber a sua dose completa. Para mais informações, consulte o passo 6.

A caneta contém 300 mg de Alhemo.

A caneta pode administrar um máximo de 80 mg numa injeção.



Injete a sua dose

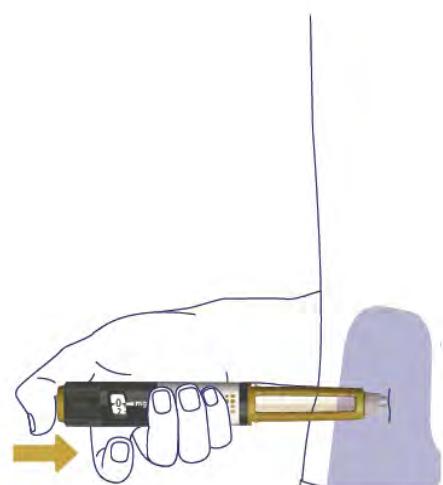
5

Leia os passos de a. até e. antes de começar a injetar.

Isto é para assegurar que administra a sua dose completa.

- a. Selecione o local da injeção. Ver *Onde devo injetar a minha dose no meu corpo?*
- b. Insira a agulha a direito no seu estômago (abdómen) ou coxa num ângulo de 90°.
- c. Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses regressar a <0>.
- d. Com a agulha ainda na sua pele, **conte lentamente até 6, após o marcador de doses ter regressado a <0>**.
- e. Retire a agulha da sua pele.

A caneta emite cliques durante a administração da dose e poderá também ouvir ou sentir um clique quando o contador de doses regressa a <0>.



Retire a agulha

6

Retire a agulha da sua caneta após cada injeção inserindo a ponta da agulha na tampa exterior da agulha sem tocar na agulha ou na tampa.

Quando a agulha estiver tapada, empurre cuidadosamente a tampa exterior até estar totalmente colocada. Desenrosque a agulha. Não toque na extremidade traseira da agulha.

Elimine a agulha de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais.



Precisa de uma dose maior do que a que consegue selecionar?

Se precisar de uma dose maior do que a que consegue selecionar, tem de injetar-se mais do que uma vez para receber a sua dose completa. Repita os passos 1 a 6 até ter recebido a sua dose completa. Quando tiver recebido a sua dose completa, vá para o passo 7.

- Use sempre uma agulha nova para cada injeção.
- Teste o fluxo de Alhemo antes de cada injeção.
- Calcule com exatidão a quantidade a injetar em cada injeção para receber a sua dose completa.

Após a sua dose

7

Coloque novamente a tampa da caneta na sua caneta para proteger Alhemo da luz.

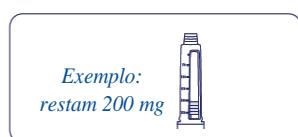
Agora a sua caneta está pronta para ser guardada até ser necessária da próxima vez.

Após a primeira utilização, não utilize a sua caneta por mais de 28 dias.



Que quantidade de Alhemo resta na sua caneta?

A escala da caneta mostra a quantidade aproximada de Alhemo que resta na sua caneta.



Se quiser ver com maior precisão a quantidade de Alhemo que resta na sua caneta, rode o seletor de dose até parar. O indicador de doses ficará alinhado com o número de miligramas que restam na caneta. O número mostrado no marcador de doses é o número de miligramas que restam na sua caneta.

Se o marcador de doses indicar 80, restam 80 mg ou mais na caneta. O exemplo abaixo mostra que restam 34 mg de Alhemo na caneta.



Resolução de problemas se não aparecer qualquer fluxo ao testar o fluxo (passo 3)

- Se não aparecer qualquer fluxo, repita o passo 3 até seis vezes até observar um fluxo.
- Se, mesmo assim, não aparecer qualquer fluxo, prepare uma agulha nova (passo 2) e teste novamente (passo 3).
- Se, mesmo assim, não aparecer qualquer fluxo após a utilização de uma agulha nova, não utilize a caneta. Utilize uma caneta nova.

Conservação

Veja a secção 5 “Como conservar Alhemo” no verso deste folheto.

Cuide bem da sua caneta

Trate a sua caneta com cuidado. O manuseamento indevido ou uma má utilização podem causar doses imprecisas. Se tal acontecer, poderá não obter o efeito pretendido deste medicamento.

Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou qualquer tipo de líquidos.

Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta. Se necessário, limpe-a com um detergente suave num pano húmido.

Mantenha a caneta fora da vista e do alcance de terceiros, especialmente de crianças.

Eliminação das canetas de Alhemo, agulhas e material de embalagem

Quando a caneta estiver vazia, deve eliminá-la de acordo com os regulamentos locais.

Não pode recarregar a sua caneta.

Para reduzir o risco de picada de agulha, elimine imediatamente as agulhas utilizadas conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais.

[Texto para a primeira página do folheto dobrado]

Folheto informativo e Instruções de utilização