

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hemlibra 30 mg/ml solução injetável
Hemlibra 150 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hemlibra 30 mg/ml solução injetável

Cada ml de solução contém 30 mg de emicizumab*

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 30 mg de emicizumab numa concentração de 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável

Cada ml de solução contém 150 mg de emicizumab*

Cada frasco para injetáveis de 0,4 ml contém 60 mg de emicizumab numa concentração de 150 mg/ml.

Cada frasco para injetáveis de 0,7 ml contém 105 mg de emicizumab numa concentração de 150 mg/ml.

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 150 mg de emicizumab numa concentração de 150 mg/ml.

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 300 mg de emicizumab numa concentração de 150 mg/ml.

* O emicizumab é um anticorpo monoclonal humanizado modificado da imunoglobulina G4 (IgG4) utilizando tecnologia de ADN recombinante em células mamíferas do ovário de hamster chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hemlibra é indicado na profilaxia de rotina de episódios de hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII):

- com inibidores de fator VIII
- sem inibidores de fator VIII e que tenham:
 - doença grave (FVIII < 1%)
 - doença moderada (FVIII ≥ 1% e ≤ 5%) , com fenótipo hemorrágico grave.

Hemlibra pode ser utilizado em todos os grupos etários.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de hemofilia e/ou perturbações hemorrágicas.

Posologia

O tratamento (incluindo profilaxia de rotina) com agentes de *bypass* (por exemplo, concentrado de complexo protrombínico ativado [aPCC] e FVII recombinante humano ativado [rFVIIa]) deve ser descontinuado no dia anterior ao início do tratamento com Hemlibra (ver secção 4.4).

A profilaxia com fator VIII (FVIII) pode ser mantida durante os primeiros 7 dias do tratamento com Hemlibra.

A dose recomendada é de 3 mg/kg uma vez por semana durante as primeiras 4 semanas (dose de carga), seguida por uma dose de manutenção, a partir da semana 5, de 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas, ou 6 mg/kg a cada 4 semanas, todas administradas por injeção subcutânea.

O esquema posológico de carga é o mesmo, independentemente do esquema posológico de manutenção.

O esquema posológico de manutenção deve ser selecionado com base nas preferências do médico e do doente/cuidador, para suportar a adesão terapêutica.

A dose do doente (em mg) e o volume (em ml) devem ser calculados da seguinte forma:

- Dose de carga (3 mg/kg) uma vez por semana nas primeiras 4 semanas:
Peso corporal do doente (kg) x dose (3 mg/kg) = quantidade total (mg) de emicizumab a ser administrado
- Seguida de uma dose de manutenção, a partir da semana 5, de 1,5 mg/kg uma vez por semana, ou 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas:
Peso corporal do doente (kg) x dose (1,5; 3 ou 6 mg/kg) = quantidade total (mg) de emicizumab a ser administrado

O volume total de Hemlibra a ser injetado subcutaneamente é calculado da seguinte forma:

Quantidade total (mg) de emicizumab a administrar ÷ concentração de frasco (mg/ml) = volume total de Hemlibra (ml) a ser injetado.

Não devem ser combinadas diferentes concentrações de Hemlibra (30 mg/ml e 150 mg/ml) na mesma seringa quando se estabelece o volume total a ser administrado.

Não deve ser administrado um volume superior a 2 ml por injeção.

Exemplos:

Peso corporal do doente de 16 kg, em regime posológico de manutenção de 1,5 mg/kg uma vez por semana:

- Exemplo de dose de carga (primeiras 4 semanas): 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg de emicizumab necessários para a dose de carga.
- Para calcular o volume a administrar, dividir a dose calculada de 48 mg por 150 mg/ml: 48 mg de emicizumab ÷ 150 mg/ml = 0,32 ml da concentração de 150 mg/ml de Hemlibra a injetar.
- Escolher a dose e volume apropriados a partir das apresentações disponíveis.
- Exemplo de dose de manutenção (a partir da semana 5): 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg de emicizumab necessários para a dose de manutenção.

- Para calcular o volume a administrar, dividir a dose calculada de 24 mg por 30 mg/ml: $24 \text{ mg} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ de 30 mg/ml da concentração de Hemlibra a injetar.
- Escolher a dose apropriada e o volume a partir da apresentação disponível.

Peso corporal do doente de 40 kg, em regime posológico de manutenção de 3 mg/kg a cada duas semanas:

- Exemplo de dose de carga (primeiras 4 semanas): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ de emicizumab necessários para a dose de carga.
- Para calcular o volume a administrar, dividir a dose calculada de 120 mg por 150 mg/ml: $120 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ da concentração de 150 mg/ml de Hemlibra a injetar.
- Escolher a dose e volume apropriados a partir das apresentações disponíveis.
- Exemplo de dose de manutenção (a partir da semana 5): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ de emicizumab necessários para a dose de manutenção.
- Para calcular o volume a administrar, dividir a dose calculada de 120 mg por 150 mg/ml: $120 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ de 150 mg/ml da concentração de Hemlibra a injetar.
- Escolher a dose apropriada e o volume a partir da apresentação disponível.

Peso corporal do doente de 60 kg, em regime posológico de manutenção de 6 mg/kg a cada quatro semanas:

- Exemplo de dose de carga (primeiras 4 semanas): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ de emicizumab necessários para a dose de carga.
- Para calcular o volume a administrar, dividir a dose calculada de 180 mg por 150 mg/ml: $180 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ da concentração de 150 mg/ml de Hemlibra a injetar.
- Escolher a dose e volume apropriados a partir das apresentações disponíveis.
- Exemplo de dose de manutenção (a partir da semana 5): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ de emicizumab necessários para a dose de manutenção.
- Para calcular o volume a administrar, dividir a dose calculada de 360 mg por 150 mg/ml: $360 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ da concentração de Hemlibra a 150 mg/ml a injetar.
- Escolher a dose e volume apropriados a partir das apresentações disponíveis.

Duração do tratamento

Hemlibra destina-se a tratamento profilático de longa duração.

Ajustes de dose durante o tratamento

Não são recomendados ajustes da dose de Hemlibra.

Doses atrasadas ou esquecidas

Se um doente se esquecer de administrar uma injeção subcutânea programada de Hemlibra, o doente deve ser instruído a administrar a dose esquecida tão cedo quanto possível, até um dia antes do dia da próxima dose agendada. O doente deve então administrar a próxima dose no dia habitualmente agendado para a administração. O doente não deve administrar duas doses no mesmo dia para compensar a dose esquecida.

Populações especiais

População pediátrica

Não são recomendados ajustes de dose em doentes pediátricos (ver secção 5.2). Não estão disponíveis dados em doentes com idade inferior a 1 ano.

Idosos

Não são recomendados ajustes de dose em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secções 5.1 e 5.2). Não estão disponíveis dados em doentes com idade superior a 77 anos.

Compromisso renal e hepático

Não são recomendados ajustes de dose em doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro (ver secção 5.2). Os dados sobre a utilização de Hemlibra em doentes com compromisso renal ou hepático moderado são limitados. Emicizumab não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático grave.

Gestão em ambiente perioperatório

A segurança e a eficácia do emicizumab não foram formalmente avaliadas em ambiente cirúrgico. Nos estudos clínicos, doentes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos sem descontinuar a profilaxia com emicizumab.

Se forem necessários agentes de *bypass* (por exemplo, aPCC e rFVIIa) no período perioperatório, consulte a orientação de dosagem sobre a utilização de agentes de *bypass* na secção 4.4. Se for necessário FVIII no período perioperatório, consultar a secção 4.5.

Ao monitorizar a atividade hemostática subjacente de um doente, consultar a secção 4.4 para exames laboratoriais não afetados pelo emicizumab.

Indução de tolerância imunitária (ITI)

A segurança e a eficácia do emicizumab em doentes em tratamento de indução de tolerância imunitária contínua ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Hemlibra é apenas para uso subcutâneo e deve ser administrado utilizando técnica asséptica apropriada (ver secção 6.6).

A injeção deve ser restrita aos locais de injeção recomendados: o abdómen, a parte externa do braço e as coxas (ver secção 5.2).

A administração da injeção subcutânea de Hemlibra na parte externa do braço deve ser efetuada por um cuidador ou profissional de saúde.

Alternar o local da injeção pode ajudar a prevenir ou reduzir as reações no local de injeção (ver secção 4.8). A injeção subcutânea de Hemlibra não deve ser administrada em áreas onde a pele está vermelha, magoada, macia ou dura, ou áreas onde há sinais ou cicatrizes.

Durante o tratamento com Hemlibra, outros medicamentos para administração subcutânea devem, preferencialmente, ser injetados em locais anatómicos diferentes.

Administração pelo doente e/ou cuidador

Hemlibra destina-se a utilização sob orientação de um profissional de saúde. Após formação adequada na técnica de injeção subcutânea, um doente pode autoinjetar Hemlibra, ou o cuidador do doente pode fazer a administração, se o médico determinar que é apropriado.

O médico e o cuidador devem determinar se é apropriada a autoinjeção de Hemlibra pela criança. No entanto, a autoadministração não é recomendada para crianças com idade inferior a 7 anos.

Para obter instruções detalhadas sobre a administração de Hemlibra, 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

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Microangiopatia trombótica associada com Hemlibra e aPCC

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica (TMA) num estudo clínico em doentes em profilaxia com Hemlibra quando foi administrada, em média, uma quantidade cumulativa >100U/kg/24 horas de aPCC durante 24 horas ou mais (ver secção 4.8). O tratamento para os acontecimentos de TMA incluiu cuidados de suporte com ou sem plasmaferese e hemodiálise. Foi observada evidência de melhoria dentro de uma semana após a descontinuação de aPCC e interrupção de Hemlibra. Esta melhoria rápida é distinta da evolução clínica habitual observada na síndrome hemolítica urémica atípica e TMAs clássicos, tais como púrpura trombocitopénica trombótica (ver secção 4.8). Um doente retomou o tratamento com Hemlibra após a resolução da TMA e continuou a ser tratado em segurança.

Doentes em profilaxia com Hemlibra devem ser monitorizados para o desenvolvimento da TMA quando se administra aPCC. O médico deve descontinuar imediatamente o aPCC e interromper o tratamento com Hemlibra caso ocorram sintomas clínicos e/ou resultados laboratoriais consistentes com TMA, e proceder como clinicamente indicado. Médicos e doentes/cuidadores devem considerar os benefícios e riscos de retomar a profilaxia com Hemlibra após a resolução da TMA caso a caso. Caso um agente de *bypass* seja indicado num doente em profilaxia com Hemlibra, ver abaixo orientações de dosagem sobre a utilização de agentes de *bypass*.

Recomenda-se precaução ao tratar doentes que estão em risco elevado de TMA (por exemplo, com antecedentes clínicos ou história familiar de TMA), ou aqueles em tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem um fator de risco para o desenvolvimento de TMA (por exemplo ciclosporina, quinina, tacrolímus).

Tromboembolismo associado com Hemlibra e aPCC

Foram notificados acontecimentos trombóticos (TE) graves num estudo clínico em doentes em profilaxia com Hemlibra quando foi administrada, em média, uma quantidade cumulativa >100U/kg/24 horas de aPCC durante 24 horas ou mais (ver secção 4.8). Nenhum caso necessitou de terapêutica anticoagulante. Após a descontinuação de aPCC e interrupção de Hemlibra, foram observadas evidências de melhoria ou resolução dentro de um mês (ver secção 4.8). Um doente retomou o tratamento com Hemlibra após a resolução da TMA e continuou a ser tratado em segurança.

Doentes em profilaxia com Hemlibra devem ser monitorizados para o desenvolvimento de tromboembolismo quando se administra aPCC. O médico deve descontinuar imediatamente o aPCC e interromper o tratamento com Hemlibra, caso ocorram sintomas clínicos e/ou resultados laboratoriais consistentes com acontecimentos trombóticos, e proceder como clinicamente indicado. Médicos e doentes/cuidadores devem considerar os benefícios e riscos de retomar a profilaxia com Hemlibra após a resolução completa de acontecimentos trombóticos caso a caso. Caso um agente de *bypass* seja indicado num doente em profilaxia com Hemlibra, ver abaixo orientações de dosagem sobre a utilização de agentes de *bypass*.

Orientações sobre o uso de agentes de *bypass* nos doentes em profilaxia com Hemlibra

O tratamento com agentes de *bypass* deve ser descontinuado no dia antes de iniciar o tratamento com Hemlibra.

Os médicos devem discutir com todos os doentes e/ou cuidadores a dose exata e a calendarização dos agentes de *bypass* a usar, se necessário, enquanto em profilaxia com Hemlibra.

Hemlibra aumenta o potencial de coagulação nos doentes. A dose do agente de *bypass* necessária pode, portanto, ser menor do que a usada sem profilaxia com Hemlibra. A dose e duração do tratamento com agentes de *bypass* dependerão da localização e extensão da hemorragia e a condição clínica do doente. A utilização de aPCC deve ser evitada a menos que não estejam disponíveis opções/alternativas de tratamento. Se o aPCC é indicado num doente em profilaxia com Hemlibra, a dose inicial não deve exceder 50 U/kg e recomenda-se monitorização laboratorial (incluindo, mas não restrito a monitorização renal, testes plaquetários e avaliação da trombose). Se a hemorragia não é controlada com a dose inicial de aPCC até 50 U/kg, devem ser administradas doses adicionais de aPCC sob orientação ou supervisão médica, considerando a monitorização laboratorial para diagnóstico de TMA ou tromboembolismo e verificação de hemorragias antes da repetição de doses. A dose de aPCC total não deve exceder 100 U/kg nas primeiras 24 horas de tratamento. Os médicos responsáveis devem considerar cuidadosamente o risco de TMA e tromboembolismo contra o risco de hemorragia quando consideram o tratamento com aPCC além do máximo de 100 U/kg nas primeiras 24 horas.

Nos estudos clínicos, não foi observado nenhum caso de TMA ou acontecimentos trombóticos com a utilização de rFVIIa isolado nos doentes em profilaxia com Hemlibra.

A orientação de dosagem do agente de *bypass* deve ser seguida pelo menos 6 meses após a descontinuação da profilaxia com Hemlibra (ver secção 5.2).

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-emicizumab com diminuição da concentração de emicizumab originando perda de eficácia foi observado pouco frequentemente durante os estudos clínicos (ver secções 4.8 e 5.1). Os doentes com sinais clínicos de perda de eficácia (por exemplo, aumento de acontecimentos de hemorragia intercorrente), devem ser avaliados imediatamente para determinação da etiologia e devem ser consideradas outras opções terapêuticas em caso de suspeita de presença de anticorpos neutralizantes anti-emicizumab.

Efeitos do emicizumab em testes de coagulação

Emicizumab repõe a atividade do cofator de tenase do fator VIII ativado (FVIIIa) em falta. Os testes laboratoriais de coagulação baseados na coagulação intrínseca, incluindo o tempo de coagulação ativado (TCA), tempo de tromboplastina parcial ativada (por exemplo, aPTT) medem o tempo de coagulação total, incluindo o tempo necessário para a ativação de FVIII a FVIIIa pela trombina. Esses testes baseados na via intrínseca resultarão em tempos de coagulação excessivamente diminuídos com emicizumab, o que não requer ativação pela trombina. O tempo de coagulação intrínseca excessivamente diminuído perturbará todos os ensaios de fator único com base em aPTT, como o ensaio de atividade FVIII de um estágio (ver secção 4.4, Tabela 1). No entanto, ensaios de fator único utilizando métodos cromogénicos ou imunitários não são afetados pelo emicizumab e podem ser

usados para avaliar parâmetros de coagulação durante o tratamento, com consideração específica para ensaios de atividade cromogénicos de FVIII conforme descrito abaixo.

Os testes cromogénicos de atividade do FVIII podem ser fabricados com proteínas de coagulação humana ou bovina. Os ensaios contendo fatores de coagulação humana são sensíveis ao emicizumab, mas podem sobrestimar o potencial hemostático clínico do emicizumab. Em contraste, os ensaios contendo fatores de coagulação bovina não são sensíveis ao emicizumab (sem atividade medida) e podem ser usados para monitorizar a atividade do FVIII endógeno ou administrado, ou para medir os inibidores anti-FVIII.

O emicizumab permanece ativo na presença de inibidores contra o FVIII e portanto produzirá um resultado falso negativo em ensaios de coagulação de Bethesda para a inibição funcional do FVIII. Em vez disso, pode ser utilizado um ensaio de Bethesda cromogénico que utilize um teste cromogénico de FVIII baseado em bovinos que não seja sensível ao emicizumab.

Esses dois marcadores farmacodinâmicos não refletem o verdadeiro efeito hemostático do emicizumab *in vivo* (o aPTT é excessivamente diminuído e a atividade do FVIII observada pode ser sobrestimada), mas fornece uma indicação relativa do efeito pro-coagulante do emicizumab.

Em suma, os resultados dos testes laboratoriais baseados na coagulação da via intrínseca em doentes tratados com Hemlibra não devem ser usados para monitorizar a sua atividade, determinar a posologia para fatores de substituição ou anticoagulação, ou medir a concentração de inibidores do FVIII. Deve ter-se precaução se forem utilizados testes laboratoriais baseados na via de coagulação intrínseca, uma vez que a interpretação errónea destes resultados poderá levar a tratamento insuficiente dos doentes com episódios de hemorragia, podendo potencialmente resultar em hemorragias graves ou fatais.

Os testes laboratoriais afetados e não afetados pelo emicizumab são mostrados na Tabela 1 abaixo. Devido à sua longa semivida, estes efeitos nos ensaios de coagulação podem persistir até 6 meses após a última dose (ver secção 5.2).

Tabela 1 Resultados dos testes de coagulação afetados e não afetados pelo emicizumab

Resultados afetados pelo emicizumab	Resultados não afetados pelo emicizumab
<ul style="list-style-type: none">- Tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT)- Ensaios de Bethesda (baseados em coagulação) para título de inibidores de FVIII- Ensaios de estágio único, baseados no aPTT, de fator único- Resistência à proteína C ativada baseada no aPTT (APC-R)- Tempo de coagulação ativado (ACT)	<ul style="list-style-type: none">- Ensaios de Bethesda (cromogénicos bovinos) para título de inibidores de FVIII- Tempo de trombina (TT)- Ensaios de estágio único, baseados no tempo de protrombina (PT), de fator único- Ensaios cromogénicos de fator único distinto do FVIII¹- Ensaios imunitários (por exemplo, ELISA, métodos turbidimétricos)- Testes genéticos de fatores de coagulação (por exemplo, Fator V Leiden, Protrombina 20210)

¹Para considerações importantes relativas aos ensaios de atividade cromogénica do FVIII, ver secção 4.4.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados em crianças com <1 ano de idade. O desenvolvimento do sistema hemostático em recém-nascidos e lactentes é dinâmico e evolutivo, e as concentrações relativas de proteínas pró e anticoagulantes nesses doentes devem ser consideradas ao fazer uma avaliação benefício-risco, incluindo o risco potencial de trombose (por exemplo, trombose relacionada com cateter venoso central).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos adequados ou bem controlados de interação medicamentosa com emicizumab.

A experiência clínica indica que existe uma interação medicamentosa com emicizumab e aPCC (ver seções 4.4 e 4.8).

De acordo com a experiência pré-clínica, existe uma possibilidade de hipercoagulabilidade com rFVIIa ou FVIII com emicizumab. Emicizumab aumenta o potencial de coagulação, portanto, a dose do FVIIa ou FVIII necessária para atingir a hemostase pode ser menor do que quando usado sem profilaxia de Hemlibra.

Em caso de complicação trombótica, o médico deve considerar a descontinuação do tratamento com rFVIIa ou FVIII e interromper a profilaxia com Hemlibra conforme indicado clinicamente. A gestão adicional deve ser adaptada às circunstâncias clínicas individuais.

- A decisão sobre as modificações de dose deve ter em consideração a semivida dos medicamentos; especificamente, a interrupção do emicizumab pode não ter um efeito imediato.
- A monitorização utilizando um ensaio cromogénico FVIII pode orientar a administração de fatores de coagulação, e podem ser considerados testes para características trombofílicas.

A experiência com a administração concomitante de antifibrinolíticos com aPCC ou rFVIIa em doentes em profilaxia com Hemlibra é limitada. No entanto, a possibilidade de acontecimentos trombóticos deve ser considerada quando os antifibrinolíticos são usados em combinação com aPCC ou rFVIIa em doentes em tratamento com emicizumab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar em tratamento com Hemlibra devem usar métodos contraceptivos eficazes durante, e pelo menos 6 meses após o tratamento com Hemlibra (ver secção 5.2).

Gravidez

Não existem estudos clínicos sobre a utilização de emicizumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com Hemlibra. Desconhece-se se emicizumab pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Hemlibra apenas deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial para a mãe superar o risco potencial para o feto, considerando que, durante a gravidez e após o parto, o risco de trombose é aumentado e que várias complicações da gravidez estão ligadas a um risco aumentado de coagulação intravascular disseminada (DIC).

Amamentação

Desconhece-se se o emicizumab é excretado no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto do emicizumab na produção de leite ou sua presença no leite materno. A IgG humana é conhecida por estar presente no leite humano. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção da terapêutica com Hemlibra, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade em humanos. Portanto, desconhece-se o efeito de emicizumab na fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Hemlibra não tem, ou é negligenciável, influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança geral de Hemlibra é baseado em dados de estudos clínicos e vigilância pós-comercialização. As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais graves notificadas nos estudos clínicos com Hemlibra foram microangiopatia trombótica (TMA) e acontecimentos trombóticos, incluindo trombose do seio cavernoso (CST) e trombose da veia superficial acompanhada de necrose da pele (ver abaixo e secção 4.4).

As RAMs mais frequentes notificadas em $\geq 10\%$ dos doentes tratados com pelo menos uma dose de Hemlibra foram: reações do local de injeção (19,4%), artralgias (14,2%) e cefaleias (14,0%).

No total, três doentes (0,7%) em profilaxia com Hemlibra, nos estudos clínicos, descontinuaram o tratamento devido a RAMs, sendo estas TMA, necrose da pele contemporânea com tromboflebite superficial e cefaleia.

Lista tabulada de reações adversas medicamentosas

As seguintes reações adversas medicamentosas (RAMs) são baseadas em dados de vigilância pós-comercialização e dados agrupados de cinco estudos clínicos de fase III (estudos em adultos e adolescentes [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 e BO39182 – HAVEN 4], um estudo em doentes de qualquer faixa etária [BO41423 – HAVEN 6] e um estudo pediátrico [BH29992 - HAVEN 2]), nos quais um total de 444 doentes com hemofilia A recebeu pelo menos uma dose de Hemlibra como profilaxia de rotina (ver secção 5.1). Trezentos e sete (69,1%) dos participantes do estudo clínico eram adultos (dos quais dois eram do sexo feminino), 61 (13,7%) eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos), 71 (16,0%) eram crianças (≥ 2 a < 12 anos) e cinco (1,1%) eram bebés e lactentes (1 mês a < 2 anos). A mediana da duração da exposição em todos os estudos foi de 32 semanas (intervalo: 0,1 a 94,3 semanas).

As RAMs dos estudos clínicos de fase III e vigilância pós-comercialização são listadas pela classe de órgãos do sistema MedDRA (Tabela 2). As categorias de frequência correspondentes para cada RAM são baseadas na seguinte convenção: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2 Resumo das reações adversas medicamentosas no conjunto dos estudos HAVEN e vigilância pós-comercialização com Hemlibra

Classe de Sistema de Órgãos (SOC)	Reações adversas (termo preferencial, MedDRA)	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Microangiopatia trombótica	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequente
Vasculopatias	Tromboflebite superficial	Pouco frequente
	Trombose do seio cavernoso ^a	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Necrose da pele	Pouco frequente
	Angioedema	Pouco frequente
	Urticária	Frequente
	Erupção cutânea	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequente
	Mialgia	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção	Muito frequente
	Pirexia	Frequente
	Resposta terapêutica diminuída ^b	Pouco frequente

^aVasculopatias é uma SOC secundária para trombose do seio cavernoso.
^b Foi notificada perda de eficácia (resposta terapêutica diminuída) manifestada como um aumento de hemorragias intercorrentes com anticorpos neutralizantes anti-emicizumab com concentração decrescente de emicizumab (ver Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas e secções 4.4 e 5.1).

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Microangiopatia trombótica

Numa análise agrupada dos estudos de fase III, os acontecimentos de TMA foram notificados em menos de 1% dos doentes (3/444) e em 9,7% dos doentes (3/31) que receberam pelo menos uma dose de aPCC durante o tratamento com emicizumab. Todos os 3 TMAs ocorreram quando foi administrada uma média cumulativa >100 U/Kg/24 horas de aPCC durante 24 horas ou mais durante um tratamento (ver secção 4.4). Os doentes apresentaram trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda, sem deficiências graves na atividade ADAMTS13. Um doente retomou o tratamento com Hemlibra após a resolução de TMA sem recorrência.

Acontecimentos trombóticos

Numa análise agrupada dos estudos de fase III, foram notificados acontecimentos trombóticos (TE) graves em menos de 1% dos doentes (2/444) e em 6,5% dos doentes (2/31) que receberam pelo menos uma dose de aPCC durante o tratamento com emicizumab. Ambos os acontecimentos trombóticos graves ocorreram quando foi administrada uma média cumulativa >100 U/Kg/24 horas de aPCC durante 24 horas ou mais durante um tratamento. Um doente retomou o tratamento com Hemlibra após a resolução do acontecimento trombótico sem recorrência (ver secção 4.4).

Caracterização da interação entre emicizumab e o tratamento com aPCC em estudos clínicos principais

Houve 82 casos de tratamento com aPCC em doentes em profilaxia com Hemlibra, dos quais oito casos (10%) consistiram numa quantidade média cumulativa >100 U/kg/24 horas de aPCC durante 24 horas ou mais; dois dos oito casos foram associados a acontecimentos trombóticos e três dos oito casos foram associados a TMA (Tabela 3). Nenhum acontecimento de TMA ou trombótico foi associado com os restantes casos de tratamento com aPCC. De todos os casos de tratamento com aPCC, 67,1% consistiram em apenas uma perfusão <100 U/kg.

Tabela 3 Caracterização do tratamento com aPCC* nos estudos no conjunto dos ensaios clínicos de fase III

Duração do tratamento com aPCC	Quantidade cumulativa média de aPCC durante 24 horas (U/kg/24 horas)		
	<50	50–100	>100
<24 horas	9	47	13
24-48 horas	0	3	1 ^b
>48 horas	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Um tratamento com aPCC é definido como todas as doses de aPCC recebidas por um doente, por qualquer motivo, até ocorrência de uma interrupção livre de tratamento de 36 horas. Inclui todos os casos de tratamento com aPCC, excluindo aqueles que ocorreram nos primeiros 7 dias e aqueles que ocorreram 30 dias após a descontinuação de Hemlibra.

^a Microangiopatia trombótica

^b Acontecimento trombótico

Reações no local de injeção

As reações no local de injeção (ISRs) foram notificadas muito frequentemente (19,4%) no conjunto dos dados agrupados dos estudos clínicos de fase III. Todas as ISRs observadas nos estudos clínicos com Hemlibra foram notificadas como sendo não graves e de intensidade ligeira a moderada e 94,9% foi resolvida sem tratamento. Os sintomas de ISR mais frequentemente notificados foram eritema no local de injeção (10,6%), dor no local de injeção (4,1%), prurido no local de injeção (2,9%) e tumefação no local de injeção (2,7%).

Imunogenicidade

Na análise agrupada dos estudos clínicos de fase III com Hemlibra, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-emicizumab associados a uma diminuição da concentração de emicizumab foi pouco frequente (ver secção 5.1). Um doente, que desenvolveu anticorpos neutralizantes anti-emicizumab com diminuição da concentração de emicizumab, apresentou perda de eficácia (que se manifestou como hemorragia intercorrente) após cinco semanas de tratamento, tendo, mais tarde, descontinuado o tratamento com Hemlibra (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

A população pediátrica estudada abrangeu um total de 137 doentes, dos quais 5 (3,6%) eram bebés e lactentes (1 mês a menos de 2 anos de idade), 71 (51,8%) eram crianças (de 2 a menos de 12 anos) e 61 (44,5%) eram adolescentes (de 12 a menos de 18 anos).

O perfil de segurança de Hemlibra foi globalmente consistente entre lactentes, bebés, crianças, adolescentes e adultos.

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:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência com sobredosagem com Hemlibra é limitada.

Sintomas

A sobredosagem acidental pode resultar em hipercoagulabilidade.

Gestão

Os doentes que recebam uma sobredosagem acidental devem entrar imediatamente em contato com o seu médico e serem vigiados cuidadosamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX06

Mecanismo de ação

O emicizumab é um anticorpo monoclonal humanizado modificado da imunoglobulina G4 (IgG4) com uma estrutura de anticorpo biespecífico.

O emicizumab liga o fator IX ativado e o fator X para restaurar a função do FVIIIa em falta, necessário para uma hemostase eficaz.

Emicizumab não tem relação estrutural ou homologia de sequência com o FVIII e, como tal, não induz ou potencia o desenvolvimento de inibidores diretos do FVIII.

Efeitos farmacodinâmicos

A terapêutica profilática com Hemlibra encurta o aPTT e prolonga a atividade de FVIII observada (usando um ensaio cromogénico com fatores de coagulação humana). Estes dois marcadores farmacodinâmicos não refletem o verdadeiro efeito hemostático do emicizumab *in vivo* (o aPTT é excessivamente encurtado e a atividade do FVIII observada pode ser sobrestimada), mas fornece uma indicação relativa do efeito pro-coagulante do emicizumab.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Hemlibra na profilaxia de rotina em doentes com hemofilia A foi avaliada em cinco estudos clínicos (três em adultos e adolescentes, em doentes com hemofilia A com ou sem inibidores de FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 e HAVEN 4], um estudo pediátrico em doentes com hemofilia A com inibidores de FVIII [HAVEN 2] e um estudo em doentes de qualquer faixa etária, em doentes com hemofilia A ligeira ou moderada sem inibidores de FVIII [HAVEN 6]).

Estudos clínicos em doentes adultos e adolescentes com hemofilia A com ou sem inibidores de FVIII

Doentes (com idade ≥ 12 anos e > 40 kg) com hemofilia A sem inibidores do FVIII (Estudo BH30071 - HAVEN 3)

O estudo HAVEN 3 foi um estudo clínico aleatorizado, multicêntrico, aberto, de fase III, em 152 adultos e adolescentes do sexo masculino (com idade ≥ 12 anos e > 40 kg) com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII em tratamento episódico (a pedido) ou profilático com FVIII. Os doentes foram tratados com Hemlibra subcutâneo, 3 mg/kg uma vez por semana durante as primeiras quatro semanas, seguido de 1,5 mg/kg uma vez por semana (Braços A e D) ou 3 mg/kg a cada duas semanas (Braço B), ou ausência de profilaxia (Braço C). Os doentes no Braço C puderam mudar para Hemlibra (3 mg/kg a cada duas semanas) após completar pelo menos 24 semanas sem profilaxia. Para os Braços A e B, foi permitido o aumento para 3 mg/kg semanalmente após 24 semanas para os doentes que sofreram duas ou mais hemorragias qualificadas (isto é, hemorragias espontâneas e clinicamente significativas que ocorrem no estado estacionário). Os doentes do Braço D poderiam aumentar após a segunda hemorragia qualificada. No momento da análise primária, cinco doentes foram submetidos a aumento da dose de manutenção.

Oitenta e nove doentes previamente tratados (“a pedido”) com FVIII episódico foram aleatorizados numa proporção de 2:2:1 para tratamento com Hemlibra uma vez por semana (Braço A; N = 36), a cada duas semanas (Braço B; N = 35) ou ausência de profilaxia (Braço C; N = 18), com estratificação por taxa de hemorragia prévia nas 24 semanas anteriores (< 9 ou ≥ 9). Sessenta e três doentes previamente tratados com FVIII profilático participaram no Braço D para tratamento com Hemlibra (1,5 mg/kg uma vez por semana).

O objetivo primário do estudo foi avaliar em doentes previamente tratados episodicamente com FVIII a eficácia da profilaxia semanal com Hemlibra (Braço A) ou a cada duas semanas (Braço B) em comparação com ausência de profilaxia (Braço C) com base no número de hemorragias que necessitaram de tratamento com fatores de coagulação (ver Tabela 4). Outros objetivos do estudo incluíram a avaliação da comparação aleatória dos Braços A ou B e Braço C para a eficácia da profilaxia com Hemlibra na redução do número de hemorragias, hemorragias espontâneas, hemorragias articulares e hemorragias das articulações alvo (ver Tabela 4), bem como avaliar a preferência de tratamento do doente através de um inquérito de preferência.

A eficácia da profilaxia com Hemlibra também foi comparada com o tratamento prévio profilático com FVIII (Braço D) em doentes que participaram num estudo não interventivo (NIS) antes do recrutamento (ver tabela 5). Apenas doentes do NIS foram incluídos nessa comparação, pois os dados de hemorragia e tratamento foram recolhidos com o mesmo nível de detalhe utilizado no HAVEN 3. O NIS é um estudo observacional com o objetivo principal de obter dados clínicos detalhados sobre os episódios de hemorragia e a utilização de medicamentos para a hemofilia em doentes com hemofilia A fora de um ambiente de estudo experimental.

Doentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia A com inibidores do FVIII (Estudo BH29884 - HAVEN 1)

O estudo HAVEN 1 foi um estudo clínico aleatorizado, multicêntrico e aberto em 109 adolescentes e adultos do sexo masculino (idade ≥ 12 anos) com hemofilia A com inibidores do FVIII que tinham recebido previamente tratamento episódico ou profilático com agentes de *bypass* (aPCC e rFVIIa). No estudo, os doentes receberam profilaxia semanal com Hemlibra (Braços A, C e D) - 3 mg /kg uma vez por semana durante quatro semanas, seguido de 1,5 mg/kg uma vez por semana - ou sem profilaxia (Braço B). Os doentes aleatorizados para o Braço B podiam mudar para a profilaxia com Hemlibra após completar pelo menos 24 semanas sem profilaxia. O aumento da dose para 3 mg/kg uma vez por

semana foi permitido após 24 semanas de profilaxia com Hemlibra para doentes que tiveram duas ou mais hemorragias qualificadas (isto é, hemorragias espontâneas e clinicamente significativas ocorridas no estado estacionário). Na análise primária, foi necessário um aumento da dose de manutenção para 3 mg/kg, uma vez por semana, em dois doentes.

Cinquenta e três doentes previamente tratados com agentes de *bypass* episódicos (“a pedido”) foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para profilaxia com Hemlibra (Braço A) ou sem profilaxia (Braço B), com estratificação por taxa de hemorragia anterior de 24 semanas (<9 ou ≥ 9).

Quarenta e nove doentes previamente tratados com agentes de *bypass* profiláticos foram recrutados para o Braço C para receber profilaxia com Hemlibra. Sete doentes previamente tratados com agentes de *bypass* episódicos (a pedido) que participaram no NIS antes do recrutamento, mas que não puderam ser incluídos no estudo HAVEN 1 antes da conclusão dos braços A e B foram incluídos no braço D para receber profilaxia com Hemlibra.

O objetivo primário do estudo foi avaliar, entre os doentes previamente tratados com agentes de *bypass* episódicos (a pedido), o efeito do tratamento da profilaxia semanal com Hemlibra em comparação com nenhuma profilaxia (Braço A vs. Braço B) sobre o número de hemorragias que requerem tratamento com fatores de coagulação ao longo do tempo (mínimo de 24 semanas ou data de descontinuação) (ver tabela 6). Outros objetivos secundários da comparação aleatória dos Braços A e B foram a eficácia da profilaxia semanal com Hemlibra na redução do número de hemorragias, hemorragias espontâneas, hemorragias articulares e hemorragia das articulações alvo (ver tabela 6), além da avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde dos doentes (HRQoL) e o estado de saúde (ver tabelas 10 e 11). O tempo médio de exposição (+DP) para todos os doentes em estudo foi de 21,38 semanas (12,01). Para cada braço de tratamento, os tempos médios de exposição (+ DP) foram de 28,86 semanas (8,37) para o Braço A, 8,79 (3,62) para o Braço B, 21,56 (11,85) para o Braço C e 7,08 (3,89) para o Braço D. Um doente do Braço A saiu do estudo antes de iniciar Hemlibra.

O estudo também avaliou a eficácia da profilaxia semanal com Hemlibra em comparação com agentes de *bypass* episódicos (a pedido) e profiláticos anteriores (comparações separadas) em doentes que participaram dos NIS antes do recrutamento (Braços A e C, respetivamente) (ver tabela 7).

Doentes (com idade ≥ 12 anos) com hemofilia A com ou sem inibidores do FVIII (Estudo BO39182 - HAVEN 4)

Hemlibra foi investigado num estudo clínico de fase III, multicêntrico, de braço único, em 41 adultos e adolescentes do sexo masculino (com idade ≥ 12 anos e > 40 kg) com hemofilia A com inibidores de FVIII ou hemofilia A grave sem inibidores de FVIII, que receberam tratamento episódico (a pedido) ou profilático com agentes de *bypass* ou FVIII. Os doentes receberam profilaxia com Hemlibra - 3 mg/kg uma vez por semana durante quatro semanas, seguidos de 6 mg/kg a cada quatro semanas a partir daí. O principal objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da profilaxia com Hemlibra administrada a cada quatro semanas para manter o controlo adequado das hemorragias, com base nas hemorragias tratadas. Outros objetivos foram a avaliação da eficácia clínica da profilaxia com Hemlibra em todas as hemorragias, hemorragias espontâneas tratadas, hemorragias articulares tratadas e hemorragias das articulações alvo tratadas (ver Tabela 8). A preferência do doente pelo tratamento também foi avaliada através de um inquérito de preferência.

Doentes (de qualquer idade) com hemofilia A ligeira ou moderada sem inibidores de FVIII (Estudo BO41423 – HAVEN 6)

O estudo HAVEN 6 foi um estudo clínico de fase III multicêntrico, aberto e de braço único em 71 doentes (de qualquer idade) tratados com emicizumab com hemofilia A ligeira (n = 20 [28,2%]) ou moderada (n = 51 [71,8%]) sem inibidores de FVIII com indicação para profilaxia, conforme avaliado pelo investigador. A maioria dos doentes era do sexo masculino (69 doentes [97,2%]) e 2 eram do sexo feminino (2,8%). À data de inclusão no estudo, 34 doentes (47,9%) estavam a fazer tratamento episódico com FVIII e 37 doentes (52,1%) estavam a fazer tratamento profilático com FVIII. Os doentes foram tratados com Hemlibra subcutâneo, 3 mg/kg uma vez por semana durante as primeiras quatro semanas, seguido do regime de preferência dos doentes de entre os seguintes regimes de manutenção, a partir da semana 5: 1,5 mg/kg uma vez por semana (n = 24 [33,8%]), 3 mg/kg a cada duas semanas (n = 39 [54,9%]) ou 6 mg/kg a cada quatro semanas (n = 8 [11,3%]). Foi permitido o aumento para 3 mg/kg semanalmente após 24 semanas para os doentes que sofreram duas ou mais hemorragias qualificadas (isto é, hemorragias espontâneas e clinicamente significativas que ocorrem no estado estacionário). No momento da análise interina, nenhum doente tinha sido submetido a aumento da dose de manutenção.

O objetivo primário de eficácia do estudo foi avaliar a eficácia da profilaxia com Hemlibra com base no número de hemorragias que necessitaram de tratamento com fatores de coagulação ao longo do tempo (isto é, a taxa de hemorragias tratadas, ver Tabela 9). Os outros objetivos consistiam em avaliar a eficácia da profilaxia com Hemlibra com base no número de hemorragias, hemorragias espontâneas, hemorragias articulares e hemorragia das articulações alvo ao longo do tempo, além de avaliar a qualidade de vida relacionada com a saúde, HRQoL, reportada pelos doentes, através do questionário *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia* (CATCH), ao longo do tempo.

Resultados de eficácia

HAVEN 3

Os resultados de eficácia da profilaxia com Hemlibra em comparação com nenhuma profilaxia em relação à taxa de hemorragias tratadas, todas as hemorragias, hemorragias espontâneas tratadas, hemorragias articulares tratadas e hemorragias das articulações alvo tratadas são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Estudo HAVEN 3: Taxa de hemorragia anualizada para o braço de profilaxia com Hemlibra versus Braço sem profilaxia em doentes ≥ 12 anos sem inibidores de FVIII

Objetivo	Braço C: Sem profilaxia (N = 18)	Braço A: Hemlibra 1.5 mg/kg semanalmente (N = 36)	Braço B: Hemlibra 3 mg/kg a cada 2 semanas (N = 35)
Hemorragias tratadas			
ABR (95% IC)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% redução (RR), valor-p	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03); < 0,0001
% doentes com 0 hemorragias (95% IC)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediana ABR (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)

Objetivo	Braço C: Sem profilaxia (N = 18)	Braço A: Hemlibra 1.5 mg/kg semanalmente (N = 36)	Braço B: Hemlibra 3 mg/kg a cada 2 semanas (N = 35)
Todas as hemorragias			
ABR (95% IC)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% redução (RR), valor-p	NA	95% (0,05 <0,0001	94% (0,06), <0,0001
% doentes com 0 hemorragias (95% IC)	0 (0,0;18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Hemorragias espontâneas tratadas			
ABR (95% IC)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% redução (RR), valor-p	NA	94% (0,06), <0,0001	98% (0,02), <0,0001
% doentes com 0 hemorragias (95% IC)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Hemorragias articulares tratadas			
ABR (95% IC)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% redução (RR), valor-p	NA	96% (0,04); <0,0001	97% (0,03), <0,0001
% doentes com 0 hemorragias (95% IC)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Hemorragias das articulações alvo tratadas			
ABR (95% IC)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% redução (RR), valor-p	NA	95% (0,05), <0,0001	95% (0,05), <0,0001
% doentes com 0 hemorragias (95% IC)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
<p>Razão da taxa, intervalo de confiança (IC) derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor-p do teste estratificado de Wald, comparando taxa de hemorragia entre os braços especificados.</p> <p>Braço C: inclui apenas período sem profilaxia.</p> <p>Definições de hemorragia adaptadas segundo critérios ISTH.</p> <p>Hemorragias tratadas= hemorragias tratadas com FVIII.</p> <p>Todas as hemorragias= hemorragias tratadas e não tratadas com FVIII.</p> <p>Inclui apenas dados antes do aumento da dose, para os doentes cuja dose foi aumentada.</p> <p>Os doentes expostos ao emicizumab começaram com uma dose de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.</p> <p>ABR= Taxa anualizada de hemorragias; IC= intervalo de confiança; RR= razão da taxa; IQR= variação interquartil, percentil 25 a percentil 75, NA=Não Aplicável.</p>			

No estudo HAVEN 3, na análise intradoente, a profilaxia com Hemlibra resultou numa redução estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (68%) na taxa de hemorragias tratadas comparativamente com a profilaxia com FVIII recolhido no NIS antes do recrutamento (ver Tabela 5).

Tabela 5 Estudo HAVEN 3: Comparação intradoente da Taxa Anualizada de Hemorragia (hemorragias tratadas) com a profilaxia com Hemlibra versus profilaxia prévia com FVIII

Objetivo	Braço D NIS: Profilaxia prévia com FVIII (N = 48)	Braço D: Hemlibra 1,5 mg/kg semanalmente (N = 48)
Mediana do período de eficácia (semanas)	30,1	33,7
Hemorragias tratadas		
ABR (95% IC) a	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% redução (RR), valor-p	68% (0,32); <0,0001	
% doentes com zero hemorragias (95% IC)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Mediana ABR (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
<p>Razão da taxa, intervalo de confiança (IC) derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor-p do teste estratificado de Wald, comparando taxa de hemorragia entre os braços especificados.</p> <p>Dados de comparação intradoente do NIS. Apenas incluídos os doentes que participaram no NIS e no estudo HAVEN 3.</p> <p>Inclui apenas dados antes do aumento da dose, para os doentes cuja dose foi aumentada.</p> <p>Hemorragias tratadas= hemorragias tratadas com FVIII. Definições de hemorragia adaptadas segundo critérios ISTH.</p> <p>ABR= Taxa anualizada de hemorragias; IC= intervalo de confiança; RR= razão da taxa; IQR= variação interquartil, percentil 25 a percentil 75.</p> <p>Embora tenha sido observada uma maior adesão à profilaxia com emicizumab do que com profilaxia prévia com FVIII, não foi possível identificar diferença na ABR em doentes com $\geq 80\%$ ou $< 80\%$ de cumprimento das doses na profilaxia com FVIII, de acordo com os requisitos descritos na informação do medicamento (dados a serem interpretados com precaução devido ao tamanho reduzido da amostra).</p> <p>Devido à semivida curta do FVIII, nenhum efeito <i>carryover</i> é assumido após sua descontinuação.</p> <p>Apenas as cinco primeiras doses de emicizumab foram administradas sob supervisão para garantir a segurança e proficiência da técnica de injeção. Semelhante à profilaxia com FVIII, a autoadministração em casa foi permitida para todas as doses subsequentes de emicizumab.</p> <p>Todos os doentes foram tratados por especialistas em hemofilia que confirmaram que foi administrada a profilaxia adequada com FVIII aos doentes incluídos na comparação intradoente, dando suporte a cuidados profiláticos habituais equivalentes entre centros e doentes.</p>		

HAVEN 1

Os resultados de eficácia da profilaxia com Hemlibra em comparação com a ausência de profilaxia no que diz respeito à taxa de hemorragias tratadas, todas as hemorragias, tratamento de hemorragias espontâneas, tratamento de hemorragias articulares e hemorragias das articulações alvo tratadas são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 HAVEN 1: Taxa anualizada de hemorragia no Braço com profilaxia com Hemlibra versus Braço sem profilaxia em doentes ≥ 12 anos com inibidores do FVIII

Objetivo	Braço B: sem profilaxia	Braço A: 1,5 mg/kg Hemlibra semanalmente
	N=18	N=35
Hemorragias tratadas		
ABR (IC 95%)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% redução (RR), valor-p	87% (0,13), < 0,0001	
% doentes com 0 hemorragias (IC 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Mediana da ABR (IQR)	18,8 (12,97;35,08)	0 (0; 3,73)
Todas as hemorragias		
ABR (IC 95%)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% redução (RR), valor-p	80% (0,20), < 0,0001	
% doentes com 0 hemorragias (IC 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Hemorragia espontâneas tratadas		
ABR (IC 95%)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% redução (RR), valor-p	92% (0,08), < 0,0001	
% doentes com 0 hemorragias (IC 95%)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Hemorragias articulares tratadas		
ABR (IC 95%)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% redução (RR), valor-p	89% (0,11), 0,0050	
% doentes com 0 hemorragias (IC 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Hemorragias das articulações alvo tratadas		
ABR (IC 95%)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% redução (RR), valor-p	95% (0,05), 0,0002	
% doentes com 0 hemorragias (IC 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Razão da taxa, intervalo de confiança (IC) derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor-p do teste estratificado de Wald, comparando taxa de hemorragia entre os braços especificados. Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Definições de hemorragia adaptadas segundo critérios ISTH. Hemorragias tratadas= hemorragias tratadas com agentes de <i>bypass</i> . Todas as hemorragias= hemorragias tratadas e não tratadas com agentes de <i>bypass</i> . Inclui apenas dados antes do aumento da dose, para os doentes cuja dose foi aumentada. Os doentes expostos ao emicizumab começaram com uma dose de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas. ABR= Taxa anualizada de hemorragias; IC= intervalo de confiança; RR= razão da taxa; IQR= variação interquartil, percentil 25 a percentil 75.		

Na análise intradoente do estudo HAVEN 1, a profilaxia com Hemlibra resultou numa redução estatística ($p = 0,0003$) e clinicamente significativa (79%) na taxa de hemorragias para hemorragias tratadas em comparação com a profilaxia anterior como agente de *bypass* recolhida no NIS antes do recrutamento (ver Tabela 7).

Tabela 7 HAVEN 1: Comparação intradoente da taxa de hemorragia anualizada (hemorragias tratadas) para a profilaxia com Hemlibra versus profilaxia prévia com agente de *bypass* (Doentes NIS)

Objetivo	Braço C _{NIS} : profilaxia prévia com agente de <i>bypass</i>	Braço C: Hemlibra 1,5 mg/kg semanalmente
	N=24	N=24
Hemorragias tratadas		
ABR (IC 95%)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% doentes com 0 hemorragias (IC 95%)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediana da ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% redução (RR), valor-p	79% (0,21), 0,0003	
<p>Razão da taxa, intervalo de confiança (IC) derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor-p do teste estratificado de Wald, comparando taxa de hemorragia entre os braços especificados. Dados de comparação intradoente do NIS. Apenas incluídos os doentes que participaram no NIS e no estudo HAVEN 1. Incluí apenas dados antes do aumento da dose, para os doentes cuja dose foi aumentada. Hemorragias tratadas= hemorragias tratadas com agentes de <i>bypass</i>. Definições de hemorragia adaptadas segundo critérios ISTH. ABR= Taxa anualizada de hemorragias; IC= intervalo de confiança; RR= razão da taxa; IQR: = variação interquartil, percentil 25 a percentil 75.</p> <p>Embora tenha sido observada uma maior adesão à profilaxia com emicizumab do que com profilaxia prévia com agentes <i>bypass</i> (BPA), não foi possível identificar diferença na ABR em doentes com $\geq 80\%$ ou $< 80\%$ de cumprimento das doses na profilaxia com FVIII, de acordo com os requisitos descritos na informação do medicamento.</p> <p>Devido à semivida curta dos agentes de <i>bypass</i>, nenhum efeito <i>carryover</i> é assumido após a sua descontinuação.</p> <p>Apenas as cinco primeiras doses de emicizumab foram administradas sob supervisão para garantir a segurança e proficiência da técnica de injeção. Semelhante à profilaxia com BPA, a autoadministração em casa foi permitida para todas as doses subsequentes de emicizumab.</p>		

HAVEN 4

Os resultados da eficácia da análise primária da profilaxia com Hemlibra a cada quatro semanas no que diz respeito à taxa de hemorragias tratadas, todas as hemorragias, hemorragias espontâneas tratadas, hemorragias articulares tratadas e hemorragias das articulações alvo tratadas são mostrados na Tabela 8. Quarenta e um doentes com idade igual ou superior a 12 anos foram avaliados quanto à eficácia com uma mediana de tempo de observação de 25,6 semanas (intervalo 24,1-29,4).

Tabela 8 HAVEN 4: Taxa anualizada de hemorragia com a profilaxia com Hemlibra em doentes ≥12 anos com ou sem inibidores do FVIII

Objetivos	Hemlibra 6 mg/kg Q4W		
	^a ABR (95% IC)	^b Mediana da ABR (IQR)	% Zero Hemorragias (95% IC)
N	41	41	41
Hemorragias tratadas	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Todas as hemorragias	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Hemorragias espontâneas tratadas	0,6 (0,3;1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9;92,8)
Hemorragias articulares tratadas	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Hemorragias das articulações alvo tratadas	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0;0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

^a Calculado a partir de modelo de regressão binomial negativa (NBR)
^b ABR calculada
Definições de hemorragia adaptadas segundo critérios ISTH.
Hemorragias tratadas= hemorragias tratadas com FVIII ou rFVIIa
Todas as hemorragias: hemorragias tratadas ou não tratadas com FVIII ou rFVIIa
Os doentes expostos ao emicizumab começaram com uma dose de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
ABR= Taxa anualizada de hemorragias; IC= intervalo de confiança; RR= razão da taxa; IQR: = variação interquartil, percentil 25 a percentil 75; Q4W=profilaxia uma vez a cada 4 semanas

HAVEN 6 (análise interina)

Cinquenta e um doentes com hemofilia A moderada com idade entre 2 e 56 anos foram avaliados quanto à eficácia com uma mediana de tempo de observação de 30,4 semanas (intervalo 17,4 - 61,7). Os resultados interinos de eficácia da profilaxia com Hemlibra em doentes com hemofilia A moderada (ver secção 4.1) no que diz respeito à taxa de hemorragias tratadas, todas as hemorragias, hemorragias espontâneas tratadas, hemorragias articulares tratadas e hemorragias das articulações alvo tratadas são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9 HAVEN 6: Taxa anualizada de hemorragia com a profilaxia com Hemlibra em doentes com hemofilia A moderada sem inibidores de FVIII

	*Hemlibra 1,5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W ou 6 mg/kg Q4W		
Objetivos	^a ABR (95% IC)	^b Mediana da ABR (IQR)	% Zero Hemorragias (95% IC)
N	51	51	51
Hemorragias tratadas	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Todas as hemorragias	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Hemorragias espontâneas tratadas	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Hemorragias articulares tratadas	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Hemorragias das articulações alvo tratadas	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]

^a Calculado a partir de modelo de regressão binomial negativa (NBR)
^b ABR calculada
Definições de hemorragia adaptadas segundo critérios ISTH.
Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas com FVIII.
Todas as hemorragias: hemorragias tratadas ou não tratadas com FVIII.
Os doentes expostos ao emicizumab começaram com uma dose de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
ABR = Taxa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confiança; IQR = variação interquartil; percentil 25 a percentil 75;
QW = profilaxia uma vez por semana; Q2W = profilaxia uma vez a cada 2 semanas; Q4W = profilaxia uma vez a cada 4 semanas
^c 1,5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5)

Medidas de resultados relacionados com a saúde

Nos estudos clínicos HAVEN, avaliou-se a HRQoL e o estado de saúde com medidas de avaliação de resultados clínicos. No HAVEN 1 e 2, utilizou-se o questionário de qualidade de vida específico para hemofilia (Haem-A-QoL) para adultos (> 18 anos) e a sua versão para adolescentes (Haemo-QoL-SF, com idade 8 a <18 anos), respetivamente, dos quais a pontuação de saúde física (i.e., edemas dolorosos, presença de dor articular, dor ao movimentar, dificuldade em caminhar distancias maiores e necessidade de mais tempo para ficar pronto) e Pontuação Total (resumo de todas as pontuações) foram objetivos de interesse definidos pelo protocolo. No HAVEN 2, utilizou-se ainda o questionário InhibQoL adaptado com aspetos da sobrecarga do cuidador para obtenção da HRQoL reportada pelos cuidadores em doentes pediátricos com idade < 12 anos. No HAVEN 6, avaliou-se a HRQoL em doentes adultos e pediátricos, bem como em cuidadores de doentes pediátricos, através do questionário *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia* (CATCH). Analisaram-se os domínios de perceção do risco e impacto da hemofilia nas atividades diárias, atividades sociais, atividades recreativas e no trabalho/escola, bem como a preocupação com a doença e a carga de tratamento. Para medir a mudança no estado de saúde, foram examinados a Pontuação do Índice de Utilidade (IUS) e a Escala Visual Analógica (VAS) do Questionário *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels* (EQ-5D-5L).

HAVEN 1 resultados relacionados com a saúde

Neste estudo as pontuações totais iniciais (média=41,14 e 44,58, respetivamente) e as pontuações da Escala de Saúde Física (média=52,41 e 57,19, respetivamente) foram semelhantes para a profilaxia com Hemlibra e sem profilaxia. A Tabela 10 resume a comparação entre o braço de profilaxia com Hemlibra (Braço A) e o braço sem profilaxia (Braço B) na escala Total de Avaliação Haem-A-QoL e escala de Saúde Física após 24 semanas de tratamento com ajuste para a *baseline*. A profilaxia semanal com Hemlibra mostrou uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente significativa em comparação com o braço sem profilaxia nos objetivos pré-especificados de pontuação total no *Haem-A-QoL* da Escala de Saúde Física na avaliação da Semana 25.

Tabela 10 HAVEN 1: Alteração na pontuação Total de Saúde Física do Haem-A-QoL com profilaxia com Hemlibra versus sem profilaxia em doentes ≥ 18 anos com inibidores de FVIII

Pontuações Haem-A-QoL na semana 25	Braço B: sem profilaxia (N=14)	Braço A: Hemlibra 1.5 mg/kg semanalmente (N=25)
Pontuação Saúde Física (intervalo 0 a 100)		
Média ajustada	54,17	32,61
Diferença nas médias ajustadas (IC 95%)	21,55 (7,89; 35,22)	
valor-p	0,0029	
Pontuação Total (intervalo 0 a 100)		
Média ajustada	43,21	29,2
Diferença nas médias ajustadas (IC 95%)	14,01 (5,56; 22,45)	
Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Inclui apenas dados antes do aumento da dose, para os doentes cuja dose foi aumentada. Os doentes expostos ao emicizumab começaram com uma dose de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas. Intervalo das escalas Haem-A_QoL varia de 0 a 100; pontuações menores refletem melhor HRQoL Diferença clinicamente significativa: Pontuação total: 7 pontos; Saúde física: 10 pontos. As análises são baseadas em dados de indivíduos com resposta na avaliação inicial e na Semana 25		

HAVEN 1 Resultados do estado de saúde

A Tabela 11 fornece um resumo da comparação entre o braço de profilaxia com Hemlibra (Braço A) e o braço sem profilaxia (Braço B) na escala do índice de utilidade do EQ-5D-5L IUS e VAS após 24 semanas de tratamento com ajuste para aos valores iniciais.

Tabela 11 HAVEN 1: Pontuações EQ-5D-5L em doentes ≥ 12 anos na semana 25

Pontuações EQ-5D-5L após 24 semanas	Braço B: sem profilaxia (N=16)	Braço A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanalmente (N=29)
Escala Visual Analógica		
Média ajustada	74,36	84,08
Diferença nas médias ajustadas (IC 95%)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Pontuação do índice de utilidade		
Média ajustada	0,65	0,81
Diferença nas médias ajustadas (IC 95%)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Inclui apenas dados antes do aumento da dose, para os doentes cuja dose foi aumentada. Os doentes expostos ao emicizumab começaram com uma dose de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas. Pontuações maiores refletem melhor qualidade de vida Diferença clinicamente significativa: VAS: 7 pontos; Pontuação do índice de utilidade: 0,07 pontos. As análises são baseadas em dados de indivíduos com resposta na avaliação inicial e na Semana 25		

Resultados relacionados com a saúde no HAVEN 6

No HAVEN 6, a HRQoL em doentes com hemofilia A moderada de qualquer idade foi avaliada na semana 25 com base no questionário CATCH. O questionário CATCH (versão 1.0) é um instrumento validado para avaliar o efeito da hemofilia e do seu tratamento. Existem versões diferentes do questionário para doentes adultos, doentes pediátricos e cuidadores de doentes pediátricos. A qualidade de vida relacionada com a saúde durante a profilaxia com Hemlibra manteve-se geralmente estável, com melhoria no domínio referente à carga de tratamento no questionário CATCH observada de forma consistente no grupo de inquiridos.

População pediátrica

Doentes pediátricos (idade <12 anos, ou 12 a 17 anos com peso <40 kg) com hemofilia A com inibidores do FVIII (Estudo BH29992 – HAVEN 2)

A profilaxia semanal com Hemlibra foi avaliada num estudo clínico de braço único, multicêntrico e aberto em doentes pediátricos (idade <12 anos ou 12 a 17 anos com peso <40 kg) com hemofilia A com inibidores do FVIII. Os doentes receberam profilaxia com Hemlibra a 3 mg/kg uma vez por semana durante as primeiras 4 semanas seguidas de 1,5 mg/kg, uma vez por semana, a partir daí.

O estudo avaliou a farmacocinética (PK), segurança e eficácia, incluindo a eficácia da profilaxia com Hemlibra semanal, em comparação com o tratamento prévio com agente de *bypass* episódico e profilático em doentes que participaram do NIS antes do recrutamento (comparação intradoente).

Resultados de eficácia

HAVEN 2 (análise interina)

No momento da análise interina, a eficácia foi avaliada em 59 doentes <12 anos que receberam profilaxia semanal com Hemlibra durante pelo menos 12 semanas, incluindo 4 doentes com idade <2 anos, 17 doentes de 2 a <6 anos, 38 doentes com idade entre 6 a <12 anos. A taxa de hemorragia anualizada e a percentagem de doentes com zero hemorragias foram calculadas (ver Tabela 12). A mediana do tempo observação para esses doentes foi de 29,6 semanas (intervalo: 18,4 a 63,0 semanas).

Tabela 12 HAVEN 2: Resumo da eficácia (análise preliminar)

Objetivo	^aABR (95% IC) ^bN = 59	^cMediana da ABR (IQR) ^bN = 59	% Zero Hemorragia (95% IC) ^bN = 59
Hemorragias tratadas	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Todas as hemorragias	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Hemorragias espontâneas tratadas	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Hemorragias articulares tratadas	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Hemorragias das articulações alvo tratadas	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR = taxa de hemorragia anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartil, percentil 25 ao percentil 75
^a Calculado a partir de modelo de regressão binomial negativa (NBR)
^b Dados de eficácia dos doentes tratados < 12 anos que participaram no estudo HAVEN 2 durante pelo menos 12 semanas (N = 59), uma vez que o estudo tinha como objetivo primário a investigação do efeito do tratamento com base na idade.
^c ABR calculada

Definições de hemorragia adaptadas segundo critérios ISTH.
Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas com agentes de *bypass*
Todas as hemorragias: hemorragias tratadas ou não tratadas com agentes de *bypass*
Os doentes expostos ao emicizumab começaram com uma dose de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

Na análise intradoente, a profilaxia semanal de Hemlibra resultou numa redução clinicamente significativa (98%) na taxa de hemorragias tratadas em 18 doentes pediátricos com pelo menos 12 semanas de profilaxia com Hemlibra em comparação com a taxa de hemorragia verificada no NIS antes do recrutamento (Tabela 13).

Tabela 13 HAVEN 2: Comparação intradoente da taxa anualizada de hemorragia (hemorragias tratadas) em profilaxia com Hemlibra versus profilaxia prévia com agentes de *bypass*

Objetivo	Tratamento prévio com agentes de <i>bypass</i> * (N = 18)	Profilaxia com Hemlibra (N = 18)
Hemorragia tratadas		
ABR (IC 95%)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% redução (RR)	98% (0,02)	
% doentes com zero hemorragias (IC 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediana da ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
<p>* Tratamento profilático prévio para 18 doentes; Tratamento episódico anterior (a pedido) para 3 indivíduos</p> <p>Razão da taxa, intervalo de confiança (IC) derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor-p do teste estratificado de Wald, comparando taxa de hemorragia entre os braços especificados.</p> <p>Dados de comparação intradoente do NIS.</p> <p>Definições de hemorragia adaptadas segundo critérios ISTH.</p> <p>Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas com agentes de <i>bypass</i></p> <p>Os doentes expostos ao emicizumab começaram com uma dose de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas</p> <p>ABR = taxa de hemorragia anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartil, percentil 25 ao percentil 75</p> <p>Embora tenha sido observada uma maior adesão à profilaxia com emicizumab do que com profilaxia prévia com agentes <i>bypass</i> (BPA), não foi possível identificar diferença na ABR em doentes com $\geq 80\%$ ou $< 80\%$ de cumprimento das doses na profilaxia com BPA, de acordo com os requisitos descritos na informação do medicamento (dados a serem interpretados com cautela devido ao tamanho reduzido da amostra).</p> <p>Devido à semivida curta dos agentes de <i>bypass</i>, nenhum efeito <i>carryover</i> é assumido após sua descontinuação.</p> <p>Apenas as cinco primeiras doses de emicizumab foram administradas sob supervisão para garantir a segurança e proficiência da técnica de injeção. Semelhante à profilaxia com BPA, a autoadministração em casa foi permitida para todas as doses subseqüentes de emicizumab.</p>		

Resultados pediátricos relacionados com a saúde

Resultados relacionados com a saúde no HAVEN 2

No HAVEN 2, a HRQoL para doentes com idade ≥ 8 a < 12 anos foi avaliada na semana 25 com base no questionário Haemo-QoL-SF para crianças (ver Tabela 14). O Haemo-QoL-SF é uma medida válida e confiável da HRQoL.

A HRQoL para doentes com idade < 12 anos também foi avaliada na semana 25, com base no questionário InhibQoL adaptado com aspetos da sobrecarga do cuidador preenchido pelos cuidadores (ver Tabela 14). O InhibQoL adaptado é uma medida válida e confiável de HRQoL.

Tabela 14 HAVEN 2: Alteração desde o início à semana 25 na Pontuação de Saúde Física dos doentes (< 12 anos) após o tratamento com profilaxia com Hemlibra conforme reportado por doentes e cuidadores

	Haemo-QoL-SF
Pontuação de saúde física (intervalo 0 a 100)^a	
Pontuação média inicial (95% IC) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Alteração média desde o início (95% IC) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
	InhibQoL adaptado com aspetos da sobrecarga do cuidador
Pontuação de Saúde Física (intervalo 0 a 100)^a	
Pontuação média inicial (95% IC) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Alteração média desde o início (95% IC) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)
^a Pontuações menores (pontuações negativas na alteração) refletem uma melhor função As análises são baseadas em dados de indivíduos com resposta na avaliação inicial e na Semana 25	

A experiência com a utilização de agentes de *bypass* ou FVIII durante cirurgias e procedimentos é limitada. A utilização de agentes de *bypass* ou FVIII durante as cirurgias e os procedimentos foi determinada pelo investigador.

Em caso de hemorragia intercorrente, os doentes em profilaxia com emicizumab devem ser tratados com as terapias disponíveis. Para orientação sobre agente de *bypass*, consultar a secção 4.4.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de uma resposta imune em doentes tratados com emicizumab. Um total de 739 doentes foi testado para anticorpos anti-emicizumab nos estudos clínicos agrupados. Em trinta e seis doentes (4,9%), o teste foi positivo para anticorpos anti-emicizumab. Em 19 doentes (2,6%), os anticorpos anti-emicizumab eram neutralizantes *in vitro*. Destes 19 doentes, os anticorpos neutralizantes anti-emicizumab não tiveram um impacto clinicamente significativo na farmacocinética ou na eficácia de Hemlibra em 15 doentes, tendo-se observado diminuição das concentrações plasmáticas de emicizumab em quatro doentes (0,5%). Um doente (0,1%) com anticorpos neutralizantes anti-emicizumab e diminuição das concentrações plasmáticas de emicizumab apresentou perda de eficácia após cinco semanas de tratamento e descontinuou Hemlibra. De uma forma geral, o perfil de segurança de Hemlibra foi semelhante entre doentes com anticorpos anti-emicizumab (incluindo anticorpos neutralizantes) e doentes sem estes anticorpos (ver secções 4.4 e 4.8).

População idosa

A utilização de Hemlibra em doentes com hemofilia A com 65 anos ou mais é suportada pelos estudos HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 e HAVEN 6. Com base em dados limitados, não há evidências que sugiram uma diferença na eficácia ou segurança em doentes com 65 ou mais anos de idade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do emicizumab foi determinada mediante uma análise não compartimental em indivíduos saudáveis e utilizando uma análise farmacocinética populacional de uma base de dados composta por 389 doentes com hemofilia A.

Absorção

Após a administração subcutânea em doentes com hemofilia A, a semivida de absorção foi de 1,6 dias.

Após múltiplas administrações subcutâneas de 3 mg/kg uma vez por semana durante as primeiras 4 semanas em doentes com hemofilia A, a concentração plasmática mínima média (\pm DP) de emicizumab atingiu $52,6 \pm 13,6$ $\mu\text{g/ml}$ na semana 5.

A média prevista (\pm DP) C_{\min} e C_{\max} e razão média de C_{\max}/C_{\min} no estado estacionário para as doses recomendadas de manutenção de 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas são mostradas na Tabela 15.

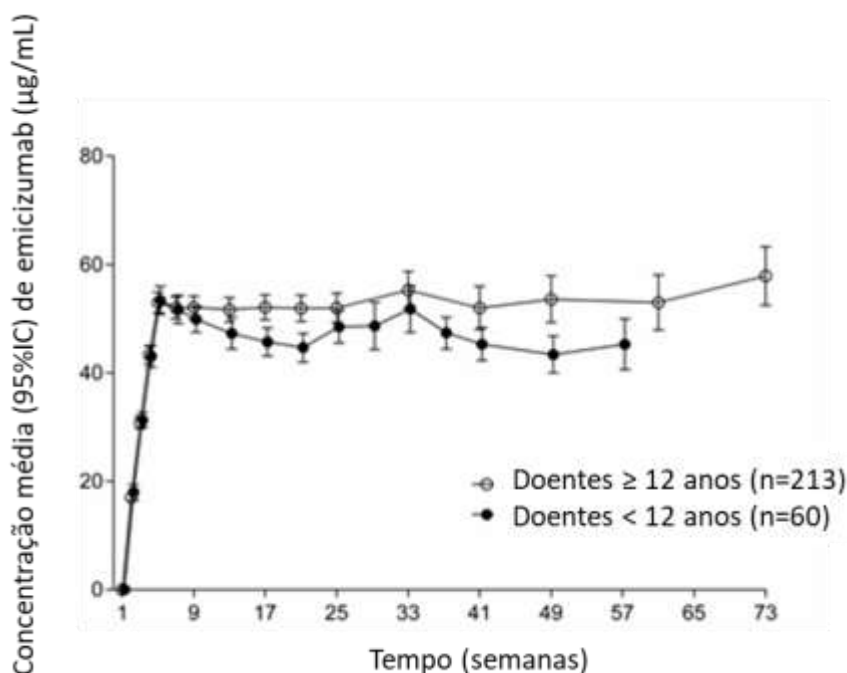
Tabela 15 Concentrações médias (\pm SD) de emicizumab no estado estacionário

Parâmetros	Dose de manutenção		
	1,5 mg/kg uma vez por semana	3 mg/kg a cada duas semanas	6 mg/kg a cada quatro semanas
$C_{\max, ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{med}, ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\min, ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
C_{\max}/C_{\min} ratio	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$

$C_{\text{med}, ss}$ = concentração média no estado estacionário; $C_{\max, ss}$ = concentração plasmática máxima no estado estacionário; $C_{\min, ss}$ = concentração mínima no estado estacionário; QW = uma vez por semana; Q2W = cada duas semanas Q4W = cada quatro semanas. Os parâmetros farmacocinéticos derivam do modelo farmacocinético populacional.

Foram observados perfis farmacocinéticos similares após a administração uma vez por semana (3 mg/kg/semana durante 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg/semana) em adultos/adolescentes (≥ 12 anos) e crianças (< 12 anos) (Figura 1).

Figura 1: Perfil de concentração plasmática média ($\pm 95\%$ IC) de emicizumab versus tempo para doentes ≥ 12 anos (estudos HAVEN 1 e HAVEN 3) comparativamente a doentes com < 12 anos (estudo HAVEN 2)



Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta após administração subcutânea de 1 mg/kg foi entre 80,4% e 93,1%, dependendo do local da injeção. Foram observados perfis farmacocinéticos similares após administração subcutânea no abdómen, braço e coxa. Emicizumab pode ser administrado de forma indistinta nestas regiões anatómicas (ver secção 4.2).

Distribuição

Após uma dose única intravenosa de emicizumab de 0,25 mg/kg em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário foi de 106 ml/kg (isto é, 7,4 L para um adulto de 70 kg).

O volume aparente de distribuição (V/F), estimado a partir da análise farmacocinética da população, nos doentes com hemofilia A após múltiplas doses subcutâneas de emicizumab foi de 10,4 L.

Metabolismo

O metabolismo do emicizumab não foi estudado. Os anticorpos IgG são principalmente catabolizados por proteólise lisossômica e depois eliminados ou reutilizados pelo organismo.

Eliminação

Após administração intravenosa de 0,25 mg/kg em indivíduos saudáveis, a depuração total de emicizumab foi de 3,26 ml/kg/dia (ou seja, 0,228 L/dia para um adulto de 70 kg) e a semivida terminal média foi de 26,7 dias.

Após a injeção subcutânea única em indivíduos saudáveis, a semivida de eliminação foi de aproximadamente 4 a 5 semanas.

Após múltiplas injeções subcutâneas em doentes com hemofilia A, a depuração aparente foi de 0,272 L/dia e a semivida aparente de eliminação foi de 26,8 dias.

Linearidade da dose

Emicizumab exibiu farmacocinética proporcional à dose em doentes com hemofilia A após a primeira dose de Hemlibra num intervalo de dose de 0,3 a 6 mg/kg. A exposição ($C_{\text{média, ss}}$) de múltiplas doses é comparável entre 1,5 mg/kg por semana, 3 mg/kg a cada 2 semanas e 6 mg/kg a cada 4 semanas.

Populações especiais

Pediátrica

O efeito da idade na farmacocinética do emicizumab foi avaliado numa análise farmacocinética populacional que incluiu 5 lactentes (≥ 1 mês a < 2 anos), 55 crianças (menos de 12 anos) e 50 adolescentes (12 a < 18 anos) com hemofilia A.

A idade não afetou a farmacocinética do emicizumab em doentes pediátricos.

Idosos

O efeito da idade na farmacocinética do emicizumab foi avaliado numa análise farmacocinética populacional que incluiu treze indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (nenhum indivíduo tinha mais de 77 anos de idade). A biodisponibilidade relativa diminuiu com o aumento da idade, mas não foram observadas diferenças clinicamente importantes na farmacocinética do emicizumab entre indivíduos < 65 anos e indivíduos ≥ 65 anos.

Raça

As análises de farmacocinética populacional em doentes com hemofilia A mostraram que a raça não afetou a farmacocinética do emicizumab. Não é necessário ajuste de dose para este fator demográfico.

Género

Os dados em doentes do sexo feminino são demasiado limitados para se tirarem conclusões.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos específicos sobre o efeito do compromisso renal na farmacocinética do emicizumab.

A maioria dos doentes com hemofilia A na análise farmacocinética da população tinha função renal normal ($N = 332$; depuração da creatinina [CLcr] ≥ 90 ml/min) ou insuficiência renal leve ($N = 27$; CLcr de 60-89 ml/min). O compromisso renal ligeiro não afetou a farmacocinética do emicizumab. Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização de Hemlibra em doentes com compromisso renal moderado (apenas 2 doentes com CLcr de 30-59 ml/min) e não existem dados disponíveis sobre a utilização de Hemlibra em doentes com compromisso renal grave. O impacto do compromisso renal moderado e grave na farmacocinética do emicizumab não pode ser concluído.

Emicizumab é um anticorpo monoclonal e é eliminado através de catabolismo em vez de excreção renal e não se espera que seja necessária uma alteração na dose para doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos sobre o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do emicizumab. A maioria dos doentes com hemofilia A na análise farmacocinética da população tinha função hepática normal (bilirrubina e AST \leq ULN, N = 300) ou compromisso hepático ligeiro (bilirrubina \leq LSN e AST > LSN ou bilirrubina de 1,0 a 1,5 \times LSN e qualquer AST, N = 51). Apenas 6 doentes tinham compromisso hepático moderado (1,5 \times ULN < bilirrubina \leq 3 \times ULN e qualquer AST). O compromisso hepático ligeiro não afetou a farmacocinética do emicizumab (ver secção 4.2). A segurança e a eficácia do emicizumab não foram testadas especificamente em doentes com compromisso hepático. Os doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado foram incluídos nos estudos clínicos. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Hemlibra em doentes com compromisso hepático grave.

O emicizumab é um anticorpo monoclonal e é eliminado através de catabolismo em vez de metabolismo hepático e não se espera uma alteração na dose para doentes com compromisso hepático.

Outras populações especiais

Os modelos mostram que a dosagem menos frequente em doentes com hipoalbuminemia e baixo peso para a idade resulta em menores exposições ao emicizumab; as simulações indicam que esses doentes ainda beneficiariam de controlo hemorrágico clinicamente significativo. Nenhum doente com tais características participou nos estudos clínicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade aguda e de dose repetida, incluindo objetivos de farmacologia de segurança e objetivos de toxicidade reprodutiva.

Fertilidade

Emicizumab não causou quaisquer alterações nos órgãos reprodutores de macacos cynomolgus machos ou fêmeas até à dose máxima testada de 30 mg/kg/semana (equivalente a 11 vezes a exposição humana na dose maior de 3 mg/kg/semana, com base na AUC).

Teratogenicidade

Não existem dados disponíveis sobre os potenciais efeitos indesejáveis do emicizumab no desenvolvimento fetal do embrião.

Reações no local de injeção

Observou-se hemorragia reversível, infiltração de células mononucleares perivasculares, degeneração/necrose da hipoderme e inchaço do endotélio na hipoderme em animais após a injeção subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-arginina
L-histidina
Ácido L-aspártico
Poloxâmero 188
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre Hemlibra e as seringas de polipropileno ou policarbonato e agulhas de aço inoxidável.

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

Hemlibra 30 mg/ml solução injetável
2 anos.

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
2 anos.

Uma vez retirados do frigorífico, os frascos para injetáveis fechados podem ser mantidos à temperatura ambiente (abaixo de 30° C) durante um máximo de 7 dias.

Após a conservação à temperatura ambiente, os frascos fechados podem voltar para o frigorífico. Se conservados fora e depois voltarem ao frigorífico, o tempo total combinado fora da refrigeração não deve exceder 7 dias. Os frascos para injetáveis nunca devem ser expostos a temperaturas acima de 30° C. Devem eliminar-se os frascos para injetáveis que tenham sido mantidos à temperatura ambiente por mais de 7 dias ou expostos a temperaturas acima de 30°C.

Frasco para injetáveis perfurado e seringa cheia

Do ponto de vista microbiológico, uma vez transferido do frasco para injetáveis para a seringa, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Hemlibra 30 mg/ml solução injetável

Frasco para injetáveis, de vidro transparente tipo I, de 3 ml, com tampa de borracha butílica laminada com uma película de fluororesina e lacrado com uma tampa de alumínio com um disco *flip-off* de plástico. Cada frasco para injetáveis de 30 mg de emicizumab contém 1 ml de solução injetável na concentração de 30 mg/ml. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável

Frasco para injetáveis, de vidro transparente tipo I, de 3 ml, com tampa de borracha butílica laminada com uma película de fluororesina e lacrado com uma tampa de alumínio com um disco *flip-off* de plástico. Cada frasco para injetáveis contém 60 mg de emicizumab em 0,4 ml de solução injetável. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Um frasco para injetáveis, de vidro transparente tipo I, de 3 ml, com rolha de borracha butílica laminada com uma película de fluororesina e lacrado com uma tampa de alumínio com um disco *flip-off* de plástico. Cada frasco para injetáveis contém 105 mg de emicizumab em 0,7 ml de solução injetável. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Um frasco para injetáveis, de vidro transparente tipo I, de 3 ml, com rolha de borracha butílica laminada com uma película de fluororesina e lacrado com uma tampa de alumínio com um disco *flip-off* de plástico. Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de emicizumab em 1 ml de solução injetável. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Um frasco para injetáveis, de vidro transparente tipo I, de 3 ml, com rolha de borracha butílica laminada com uma película de fluororesina e lacrado com uma tampa de alumínio com um disco *flip-off* de plástico. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de emicizumab em 2 ml de solução injetável. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução de Hemlibra é uma solução estéril, sem conservantes e pronta a utilizar para injeção subcutânea que não precisa ser diluída.

Hemlibra deve ser inspecionado visualmente para garantir que não existem partículas ou alteração da cor antes da administração. Hemlibra é uma solução incolor a ligeiramente amarela. A solução deve ser eliminada se forem visíveis partículas ou o produto apresentar alteração da cor.

Não agitar.

Os frascos para injetáveis da solução injetável de Hemlibra são apenas para utilização única.

Para retirar a solução de Hemlibra do frasco e injetá-la por via subcutânea é necessário uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha para injeção.

Ver abaixo as características recomendadas:

Uma seringa de 1 ml deve ser utilizada para uma injeção até 1 ml da solução de Hemlibra, enquanto uma seringa de 2 a 3 ml deve ser utilizada para uma injeção superior a 1 ml e até 2 ml.

Consulte as “Instruções de utilização” de Hemlibra para instruções de manuseamento ao combinar frascos para injetáveis numa seringa. Não devem ser combinadas concentrações diferentes dos frascos para injetáveis de Hemlibra (30 mg/ml e 150 mg/ml) numa única injeção para administrar a dose prescrita.

Seringa de 1 ml

Crítérios: Seringa transparente em polipropileno ou policarbonato com ponta Luer-lock, graduação 0,01 ml.

Seringa de 2 a 3 ml

Critérios: Seringa transparente de polipropileno ou policarbonato com ponta Luer-lock, graduação 0,1 ml.

Agulha de transferência com filtro

Critérios para agulha de transferência com filtro: Aço inoxidável com ligação Luer-lock, calibre 18 G, comprimento 35 mm (1 ½"), contendo um filtro de 5 µm e preferencialmente com ponta semirromba.

Agulha para injeção

Critérios: Aço inoxidável com ligação Luer-lock, calibre 26 G (intervalo aceitável: 25-27G), comprimento de preferência 9 mm (3/8") ou máximo 13 mm (½"), preferencialmente incluindo dispositivo de segurança da agulha.

Consulte a secção 4.2 e o Folheto Informativo (secção 7 Instruções de utilização), para obter informações adicionais sobre a administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml)
EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 ml)
EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 ml)
EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml)
EU/1/18/1271/005 (300 mg/2 ml)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de fevereiro de 2018
Data da última renovação: 15 setembro 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02 de março de 2023

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

ANEXO II

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-Chome
Kita-Ku, Tokyo
115-8543
Japão

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Suíça

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita.

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.

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

● **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM 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**

Antes do lançamento de Hemlibra em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve chegar a acordo sobre o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional tem como objetivo aumentar a comunicação e a educação dos médicos e doentes sobre riscos identificados importantes de acontecimentos tromboembólicos e microangiopatia trombótica (TMA) associados ao uso concomitante de emicizumab e concentrado de complexo protrombínico ativado (aPCC) e o risco potencial importante de hemorragia potencialmente fatal devido à interpretação incorreta dos testes de coagulação padrão (sem credibilidade em doentes tratados com emicizumab) e fornecer informações sobre como os gerir.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro em que Hemlibra é comercializado, todos os profissionais de saúde, doentes/cuidadores que se espera que prescreva, dispensem ou utilizem Hemlibra e profissionais de laboratório, têm acesso ao seguinte pacote educacional:

- Material educacional para o profissional de saúde
- Material educacional para o doente/cuidador
- Material educacional para profissionais de laboratório
- Cartão do doente

O material educacional para o profissional de saúde deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde
- **O guia para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos chave:
 - Breve introdução ao emicizumab (classe química, modo de ação, farmacodinâmica e indicação)
 - Informação relevante (por exemplo, gravidade, intensidade, frequência, tempo até ao aparecimento, reversibilidade conforme aplicável) das seguintes preocupações de segurança associadas ao uso de Hemlibra:
 - acontecimentos tromboembólicos associados à utilização concomitante de emicizumab e aPCC,
 - TMA associada à utilização concomitante de emicizumab e aPCC
 - hemorragias potencialmente fatais devido à interpretação incorreta de testes de coagulação padrão (sem credibilidade em doentes tratados com emicizumab)
 - Orientação sobre a utilização de agentes de *bypass* concomitantemente com emicizumab, incluindo a seguinte informação:
 - O tratamento com agentes de *bypass* profiláticos deve ser descontinuado no dia anterior ao início da terapêutica com emicizumab;
 - Os médicos devem discutir com todos os doentes e/ou cuidadores a dose exata e a calendarização dos agentes de *bypass* a utilizar, se necessário enquanto estiver a receber profilaxia com emicizumab;
 - O emicizumab aumenta o potencial de coagulação do doente e a dose e a duração do tratamento com agentes de *bypass* podem requerer ajuste de acordo com a localização e extensão da hemorragia e das condições clínicas do doente;
 - Para todos os agentes de coagulação (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc.), deve ser considerada a verificação de hemorragias antes da administração repetida;
 - A utilização de aPCC deve ser evitada a menos que não existam outras opções/alternativas de tratamento e as recomendações de dosagem de aPCC no caso de aPCC ser a única opção.

- Os médicos assistentes devem avaliar cuidadosamente o risco de TMA e tromboembolismo contra o risco de hemorragia ao considerar o tratamento com aPCC.
- Informação sobre a interferência do emicizumab em determinados testes laboratoriais de coagulação afetando a sua fiabilidade no contexto do emicizumab e advertência de que estes testes não devem ser utilizados para monitorização da atividade de emicizumab, determinar a necessidade de administração de fatores de substituição ou medir inibidores de FVIII.
- Informação sobre ensaios e métodos que não são afetados pelo emicizumab e que podem ser utilizados para avaliar os parâmetros de coagulação durante o tratamento, com considerações específicas para ensaios cromogénicos de atividade do FVIII;
- Listagem dos testes laboratoriais que não são afetados pelo emicizumab;
- Alertar que todos os doentes em tratamento com emicizumab devem receber um Cartão do Doente e serem lembrados para que o tenham sempre consigo e o mostrem a todos os profissionais de saúde que possam tratá-los e aos profissionais de laboratório que realizarão o teste de coagulação;
- Alertar para a notificação de quaisquer acontecimentos adversos associados ao uso de emicizumab.

O material educacional do doente/cuidador deve conter:

- O Folheto Informativo
- Guia para doentes/cuidadores
- **O guia para doentes/cuidadores** deve conter os seguintes elementos chave:
 - O que é o emicizumab, como foi testado o emicizumab, e como utilizar o emicizumab;
 - Advertência sobre os riscos associados com a utilização concomitante de agentes de *bypass* e Hemlibra e para falar com o seu médico caso estejam a receber aPCC quando lhes for prescrito ou enquanto estiverem a receber Hemlibra;
 - Descrição dos sinais e sintomas das seguintes preocupações de segurança e alerta para a importância de parar imediatamente a utilização de Hemlibra e aPCC e notificar o seu médico caso os sintomas ocorram:
 - Destrução dos glóbulos vermelhos (TMA)
 - Coágulos sanguíneos
 - Informar que devem receber um Cartão do Doente e um alerta para que o tenham sempre consigo e o mostrem a qualquer profissional de saúde que possa tratá-los;
 - Informação sobre a interferência do emicizumab em determinados testes laboratoriais de coagulação afetando sua fiabilidade e a importância de mostrar o Cartão do Doente a qualquer profissional de saúde que possa tratá-los e aos profissionais de laboratório que realizarão os seus testes de coagulação;
 - Alerta para notificar quaisquer efeitos indesejáveis ao médico assistente.

O material educacional para profissionais de laboratório deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para Profissionais de Laboratório
- **O guia para profissionais de laboratório deve conter os seguintes elementos chave:**
 - Classe química, modo de ação, farmacodinâmica e indicação;
 - Informação sobre a interferência do emicizumab em determinados testes laboratoriais de coagulação afetando sua fiabilidade e não refletindo com precisão o estado hemostático subjacente do doente durante a profilaxia com emicizumab. Advertência de que estes testes não devem ser utilizados para monitorizar a atividade de emicizumab, determinar a necessidade de administração de fatores de substituição ou medir inibidores de FVIII;
 - Informação sobre ensaios e métodos que não são afetados pelo emicizumab e que podem ser utilizados para avaliar os parâmetros de coagulação durante o tratamento, com

- considerações específicas para ensaios cromogénicos de atividade do FVIII;
- Listagem dos testes laboratoriais que não são afetados pelo emicizumab;
- Recomendação que o diretor do laboratório contacte o médico assistente do doente e discuta quaisquer resultados anormais nos testes.

O Cartão do Doente deve conter os seguintes elementos chave:

- Instruções para que os doentes tenham sempre o cartão consigo, incluindo em situações de emergência e para apresentar o cartão nas idas aos médicos, clínicas hospitalares, cuidadores, profissionais de laboratório ou farmacêuticos para informar sobre o tratamento e os riscos de emicizumab;
- Informação sobre acontecimentos tromboembólicos graves, potencialmente fatais, ou acontecimentos de TMA que tenham sido observados com o uso concomitante de emicizumab com concentrado de aPCC em doentes em profilaxia com emicizumab;
- Orientação sobre a utilização de agentes de *bypass* concomitantemente com emicizumab e sobre as recomendações de dosagem para doentes que necessitem de tratamento com agentes de *bypass* em contexto perioperatório;
- Alerta sobre a interferência do emicizumab em certos testes laboratoriais de coagulação afetando a sua fiabilidade e a informação de que os ensaios de fator único que utilizam métodos cromogénicos ou imunitários não são afetados pelo emicizumab e podem ser usados para avaliar os parâmetros de coagulação durante o tratamento, com consideração específica para ensaios de atividade cromogénicos de FVIII;
- Detalhes de contato do médico prescriptor de emicizumab do doente.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hemlibra 30 mg/ml solução injetável
emicizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 30 mg de emicizumab numa concentração de 30 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, L-histidina, ácido L-aspartico, poloxâmero 188, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis
30 mg/1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1271/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

hemlibra 30 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**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hemlibra 30 mg/ml solução injetável
emicizumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 mg/1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
emicizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 0,4 ml contém 60 mg de emicizumab numa concentração de 150 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, L-histidina, ácido L-aspartico, poloxâmero 188, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis
60 mg/0,4 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1271/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

hemlibra 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 MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
emicizumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 mg/0,4 ml

6. OUTROS

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

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
emicizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 0,7 ml contém 105 mg de emicizumab numa concentração de 150 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, L-histidina, ácido L-aspartico, poloxâmero 188, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis
105 mg/0,7 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1271/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

hemlibra 105 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
FRASCO PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
emicizumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

105 mg/0,7 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
emicizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 150 mg de emicizumab numa concentração de 150 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, L-histidina, ácido L-aspartico, poloxâmero 188, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis
150 mg/1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1271/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

hemlibra 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 MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
emicizumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mg/1 ml

6. OUTROS

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

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
emicizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 300 mg de emicizumab numa concentração de 150 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-arginina, L-histidina, ácido L-aspartico, poloxâmero 188, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis
300 mg/2 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1271/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

hemlibra 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
FRASCO PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável
emicizumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Hemlibra 30 mg/ml solução injetável emicizumab

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.

Além deste folheto, o seu médico irá dar-lhe um cartão do doente, que contém informações de segurança importantes que deve ter em conta. Traga este cartão do doente consigo.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Hemlibra e para que é utilizado

O que é Hemlibra

Hemlibra contém a substância ativa “emicizumab”. Este pertence a um grupo de medicamentos denominados “anticorpos monoclonais”. Os anticorpos monoclonais são um tipo de proteína que reconhece e se liga a um alvo no corpo.

Para que é utilizado Hemlibra

Hemlibra é um medicamento utilizado para tratar doentes de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII):

- que desenvolveram inibidores de fator VIII
- que não desenvolveram inibidores do fator VIII e que tenham:
 - doença grave (o nível de fator VIII no sangue é menos de 1%)
 - doença moderada (o nível de fator VIII no sangue é de 1% a 5%) com fenótipo hemorrágico grave.

A hemofilia A é uma doença hereditária causada por uma deficiência de fator VIII, uma substância essencial necessária para coagular o sangue e parar qualquer hemorragia.

Este medicamento previne a hemorragia ou reduz os episódios de hemorragia em pessoas com esta doença.

Alguns doentes com hemofilia A podem desenvolver inibidores do fator VIII (anticorpos contra o fator VIII) que impedem o funcionamento do fator VIII de substituição.

Como funciona Hemlibra

Hemlibra restaura a função do fator VIII ativado em falta e que é necessária para uma coagulação eficaz do sangue. A sua estrutura é diferente do fator VIII, portanto Hemlibra não é afetado pelos inibidores do fator VIII.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Hemlibra

Não utilize Hemlibra

- se tem alergia ao emicizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de utilizar Hemlibra.

Advertências e precauções

Antes de começar a utilizar Hemlibra, é muito importante que fale com o seu médico sobre a utilização de “agentes de *bypass*” (medicamentos que ajudam o sangue a coagular mas que funcionam de um modo diferente do fator VIII). Isto porque o tratamento com agentes de *bypass* pode necessitar de alterações enquanto estiver a receber Hemlibra. Exemplos de agentes de *bypass* incluem o concentrado de complexo protrombínico ativado (aPCC) e FVIIa recombinante (rFVIIa). Podem ocorrer efeitos indesejáveis graves e potencialmente fatais quando o aPCC é utilizado em doentes que também estejam a receber Hemlibra:

Efeitos indesejáveis potencialmente graves da utilização de aPCC enquanto recebe Hemlibra

- **Destruição de glóbulos vermelhos (microangiopatia trombótica)**
 - Esta é uma doença grave e potencialmente fatal.
 - Quando as pessoas têm essa doença, o revestimento dos vasos sanguíneos pode ser danificado e podem-se desenvolver coágulos em pequenos vasos sanguíneos. Em alguns casos, isso pode causar lesões nos rins e noutros órgãos.
 - Seja cauteloso se estiver em alto risco para esta doença (teve essa doença no passado, ou um membro da sua família foi afetado), ou se estiver a tomar medicamentos que podem aumentar o risco de desenvolver esta doença, como ciclosporina, quinina ou tacrolímus.
 - É importante conhecer os sintomas da microangiopatia trombótica, caso desenvolva a doença (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis” para uma lista de sintomas).

Pare de usar Hemlibra e aPCC, e fale com um médico imediatamente se você ou seu cuidador observar quaisquer sintomas de microangiopatia trombótica.

- **Coágulos sanguíneos (tromboembolismo)**
 - Em casos raros, pode formar-se um coágulo sanguíneo no interior dos vasos e bloqueá-los, o que pode ser fatal.
 - É importante que conheça os sintomas de tais coágulos sanguíneos internos, caso se desenvolvam (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis” para uma lista de sintomas).

Pare de usar Hemlibra e aPCC, e fale com um médico imediatamente se você, ou seu cuidador, observar quaisquer sintomas de coágulos nos vasos sanguíneos.

Outras informações importantes sobre Hemlibra

- **Formação de anticorpos (imunogenicidade)**

- Pode aperceber-se de que as hemorragias não estão a ser controladas com a sua dose prescrita deste medicamento. Tal pode ser devido ao desenvolvimento de anticorpos contra este medicamento

Fale imediatamente com um médico se você ou o seu cuidador se aperceberem de um aumento das hemorragias. O seu médico poderá decidir mudar o seu tratamento se este medicamento deixar de funcionar para si.

Crianças com idade inferior a 1 ano

Em crianças com idade inferior a um ano, o sistema sanguíneo ainda está em desenvolvimento. Se o seu filho tiver menos de um ano de idade, o seu médico pode prescrever Hemlibra somente após uma avaliação cuidadosa dos benefícios esperados e dos riscos da utilização deste medicamento.

Outros medicamentos e Hemlibra

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

- Utilizar um agente de *bypass* enquanto recebe Hemlibra
 - **Antes de começar a usar Hemlibra, fale com o seu médico e siga atentamente as suas instruções sobre quando utilizar um agente de *bypass* e a dose e agendamento que deve utilizar.** Hemlibra aumenta a capacidade do seu sangue em coagular. Portanto, a dose do agente de *bypass* necessária pode ser menor que a dose que utilizava antes de iniciar Hemlibra.
 - **Apenas** utilize o aPCC se não puder ser utilizado outro tratamento. Se o aPCC for necessário, fale com o seu médico caso sinta que precisa de mais de um total de 50 unidades/kg de aPCC. Para obter mais informações sobre a utilização de aPCC enquanto recebe Hemlibra, consulte a secção 2: “Efeitos indesejáveis potencialmente graves da utilização de aPCC enquanto recebe Hemlibra”.
 - Apesar da experiência limitada com a administração concomitante de antifibrinolíticos com aPCC ou rFVIIa em doentes com Hemlibra, deve saber que pode haver uma possibilidade de acontecimentos trombóticos usando antifibrinolíticos administrados por via intravenosa em combinação com aPCC ou rFVIIa.

Testes laboratoriais

Informe o seu médico se estiver a utilizar Hemlibra antes de se submeter a testes laboratoriais para medir a capacidade de coagulação do seu sangue. Isso justifica-se porque Hemlibra no sangue pode interferir com testes laboratoriais, levando a resultados incorretos.

Gravidez e amamentação

- Deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Hemlibra e até 6 meses após a última injeção de Hemlibra.
- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. O seu médico irá considerar o benefício em utilizar Hemlibra contra o risco para seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Hemlibra

Hemlibra é disponibilizado em frascos para injetáveis de utilização única sob a forma de uma solução pronta a utilizar que não necessita de diluição. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu prestador de cuidados de saúde se tiver dúvidas.

Manter um registo

Cada vez que utilizar Hemlibra, registre o nome e o número de lote do medicamento.

Quanto Hemlibra utilizar

A dose de Hemlibra é dependente do seu peso e o seu médico calculará a quantidade (em mg) e o volume correspondente da solução de Hemlibra (em ml) a injetar:

- Esquema posológico de carga: Semanas 1 a 4: A dose é 3 miligramas por cada 1 quilograma do seu peso, injetada uma vez por semana.
- Esquema posológico de manutenção: Semana 5 e seguintes: A dose é 1,5 miligramas por cada 1 quilograma do seu peso, injetada uma vez por semana, ou 3 miligramas por cada 1 quilograma do seu peso, injetada a cada duas semanas, ou 6 miligramas por cada 1 quilograma do seu peso, injetada a cada quatro semanas.

A decisão de utilizar a dose de manutenção de 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas deve ser feita em consulta com o seu médico e, quando aplicável, com o seu cuidador.

As diferentes concentrações de Hemlibra (30 mg/ml e 150 mg/ml) **não devem** ser combinadas numa injeção única para atingir o volume total a ser administrado.

A quantidade de solução de Hemlibra administrada a cada injeção não pode ser superior a 2 ml.

Como se administra Hemlibra

Se autoinjetar Hemlibra ou caso lhe seja injetado pelo seu cuidador, deverá, ou o seu cuidador, ler atentamente e seguir as instruções na secção 7, “Instruções de utilização”.

- Hemlibra é administrado por injeção sob a pele (subcutaneamente).
- O seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como injetar Hemlibra.
- Após o treino deverá ser capaz de injetar este medicamento em casa, sozinho ou com a ajuda de um cuidador.
- Para inserir corretamente a agulha sob a pele, faça uma prega de pele no local de injeção limpo com a sua mão livre. Puxar a pele é importante para garantir que injeta sob a pele (em tecido adiposo), e não profundamente (no músculo). Injetar num músculo pode causar desconforto.
- Prepare e administre a injeção em condições de limpeza e sem germes usando uma “técnica asséptica”. O médico ou enfermeiro irão dar-lhe mais informação a este respeito.

Onde injetar Hemlibra

- O seu médico irá mostrar-lhe quais as áreas do corpo onde pode injetar Hemlibra.
- Os locais recomendados para administrar uma injeção são: a parte da frente da cintura (abdómen inferior), a face externa dos braços ou a parte da frente das coxas. Utilize apenas os locais recomendados para injeção.
- A cada injeção, utilize uma área diferente do corpo da utilizada anteriormente.
- Não administre injeções onde a pele esteja vermelha, lesionada, mole, dura ou em áreas onde há sinais ou cicatrizes.

- Ao utilizar Hemlibra, quaisquer outros medicamentos injetados sob a pele devem ser administrados numa área diferente.

Utilização de seringas e agulhas

- É utilizada uma seringa, uma agulha de transferência com filtro de 5 micrómetros e uma agulha para injeção para retirar a solução de Hemlibra do frasco para injetáveis para dentro da seringa e injetá-la sob a pele.
- As seringas, agulhas de transferência com filtro e agulhas de injeção não são fornecidas nesta embalagem. Para mais informações, consulte a secção 6 “O que é necessário para a administração de Hemlibra e não está incluído nesta embalagem”.
- Certifique-se que utiliza uma agulha para injeção nova em cada injeção e a elimina após uma única utilização.
- Deve ser utilizada uma seringa de 1 ml para uma injeção até 1 ml de solução de Hemlibra.
- Deve ser utilizada uma seringa de 2 a 3 ml para uma injeção superior a 1 ml e até 2 ml de solução de Hemlibra.

Utilização em crianças e adolescentes

Hemlibra pode ser utilizado em adolescentes e crianças de todas as idades.

- Uma criança pode autoinjetar o medicamento se o prestador de cuidados de saúde da criança, os pais ou o cuidador concordarem. A autoinjeção em crianças menores de 7 anos não é recomendada.

Se utilizar mais Hemlibra do que deveria

Se utilizar mais Hemlibra do que deveria, informe o seu médico imediatamente. Isto acontece porque pode estar em risco de desenvolver efeitos indesejáveis, como coágulos sanguíneos. Utilize Hemlibra exatamente como indicado pelo seu médico e fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Caso se tenha esquecido de utilizar Hemlibra

- Caso se tenha esquecido da sua injeção programada, injete a dose esquecida assim que possível antes do dia da dose seguinte programada. Depois, continue a injetar o medicamento uma vez por semana conforme programado. Não injete duas doses no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.
- Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Hemlibra

Não pare de utilizar Hemlibra sem falar com o seu médico. Se parar de utilizar Hemlibra, poderá não estar protegido contra as hemorragias.

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.

Efeitos indesejáveis graves da utilização de aPCC enquanto recebe Hemlibra

Pare de utilizar Hemlibra e aPCC e fale com um médico imediatamente se você ou o seu cuidador verificarem alguns dos seguintes efeitos indesejáveis:

- **Destruição de glóbulos vermelhos (microangiopatia trombótica):**
 - confusão, fraqueza, inchaço dos braços e das pernas, amarelecimento da pele e dos olhos, dor abdominal ou lombar difusa, náuseas, vômitos, ou urinar menos do que o habitual - estes sintomas podem ser sinais de microangiopatia trombótica.
- **Coágulos sanguíneos (tromboembolismo):**
 - inchaço, calor, dor ou vermelhidão - esses sintomas podem ser sinais de um coágulo sanguíneo numa veia perto da superfície da pele.
 - dor de cabeça, dormência no rosto, dor nos olhos ou inchaço ou problemas de visão - estes sintomas podem ser sinais de um coágulo de sangue numa veia atrás do seu olho.
 - escurecimento da pele - este sintoma pode ser um sinal de dano grave no tecido da pele.

Outros efeitos indesejáveis ao usar Hemlibra

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- uma reação na área onde a injeção é administrada (vermelhidão, comichão, dor)
- dor de cabeça
- dor nas articulações

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- febre
- dores musculares
- diarreia
- erupção na pele com comichão ou urticária
- erupção na pele

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- destruição de glóbulos vermelhos (microangiopatia trombótica)
- coágulo de sangue numa veia atrás do olho (trombose do seio cavernoso)
- lesão grave do tecido da pele (necrose da pele)
- coágulo sanguíneo numa veia perto da superfície da pele (tromboflebite superficial)
- inchaço da cara, língua e/ou garganta e/ou dificuldade em engolir, ou urticária, juntamente com dificuldade em respirar, que são sugestivas de um angioedema
- ausência de efeito ou diminuição da resposta ao tratamento

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 (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Hemlibra

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez retirados do frigorífico, os frascos para injetáveis fechados podem ser mantidos à temperatura ambiente (abaixo de 30° C) durante um máximo de 7 dias. Após a conservação à temperatura ambiente, os frascos fechados podem voltar para o frigorífico. O tempo total que o medicamento é conservado a temperatura ambiente não deve ser superior a 7 dias.

Elimine os frascos para injetáveis que tenham sido mantidos à temperatura ambiente por mais de 7 dias ou expostos a temperaturas acima de 30°C.

Assim que transferido do frasco para injetáveis para a seringa, utilize Hemlibra imediatamente. Não refrigere a solução na seringa.

Antes de utilizar, verifique se a solução tem partículas ou alteração da cor. A solução deve ser incolor a ligeiramente amarelada. Não utilize este medicamento se verificar que está turva, com alteração da cor ou contém partículas visíveis.

Deite fora a solução não utilizada de forma apropriada. 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 Hemlibra

- A substância ativa é emicizumab. Cada frasco para injetáveis de Hemlibra contém 30 mg (1 ml numa concentração de 30 mg/ml) de emicizumab.
- Os outros componentes são L-arginina, L-histidina, ácido L-aspartico, poloxâmero 188 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Hemlibra e conteúdo da embalagem

Hemlibra é uma solução injetável. É um líquido incolor a ligeiramente amarelo.

Cada embalagem de Hemlibra contém 1 frasco para injetáveis de vidro.

O que é necessário para a administração de Hemlibra e não está contido nesta embalagem

Uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha para injeção são necessárias para retirar a solução de Hemlibra do frasco para injetáveis para uma seringa e injetá-la sob a pele (ver secção 7, “Instruções de utilização”).

Seringas

- **Seringa de 1 ml:** seringa transparente de polipropileno ou policarbonato com ponta Luer-lock, com graduação de 0,01 ml **ou**

- **Seringa de 2 a 3 ml:** seringa transparente de polipropileno ou policarbonato com ponta Luer-lock, com graduação de 0,1 ml.

Agulhas

- **Agulha de transferência com filtro:** aço inoxidável com ligação Luer-lock, calibre 18 G, comprimento 35 mm (1½"), contendo um filtro de 5 micrómetros e de preferência com ponta semirromba, e
- **Agulha para injeção:** aço inoxidável com ligação Luer-lock, calibre 26 G (intervalo aceitável: 25-27G), comprimento de preferência 9 mm (3/8 ") ou máximo 13mm (½"), de preferência incluindo dispositivo de segurança da agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

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

Este folheto foi revisto pela última vez em maio de 2023.

Outras fontes de informação

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

7. Instruções de utilização

Agulha de Transferência com Filtro (Para transferir HEMLIBRA do frasco para injetáveis para a seringa)



Instruções de Utilização Hemlibra Injetável Frasco(s) para injetáveis unidose

Tem que ler, entender e seguir as Instruções de Utilização antes de injetar Hemlibra. O seu médico deve mostrar-lhe como preparar, medir e injetar Hemlibra corretamente antes de utilizá-lo pela primeira vez. Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde se tiver alguma dúvida.

Informação importante

- **Não** injete a si mesmo ou a outra pessoa, a não ser que lhe tenha sido mostrado como fazê-lo pelo seu prestador de cuidados de saúde.
- Certifique-se que o nome Hemlibra está na caixa e no rótulo do frasco para injetáveis.
- Antes de abrir o frasco para injetáveis, leia o rótulo do frasco para injetáveis para garantir que tem a(s) dosagem(ns) correta(s) de medicamento para administrar a dose prescrita. Poderá ser necessário utilizar mais do que 1 frasco para administrar a dose correta.
- Verifique a data de validade na embalagem e no rótulo do frasco para injetáveis. **Não** utilize se o prazo de validade estiver expirado.
- **Utilize o frasco para injetáveis uma única vez.** Após injetar a sua dose, deite fora qualquer Hemlibra não utilizado no frasco para injetáveis. Não guarde o medicamento não utilizado no frasco para injetáveis para utilizar posteriormente.
- **Utilize apenas as seringas, agulhas de transferência e agulhas para injeção que o seu médico prescreveu.**
- **Utilize apenas as seringas, as agulhas de transferência e as agulhas para injeção uma única vez. Deite fora as seringas e agulhas usadas.**
- Se a dose prescrita for superior a 2 ml, será necessário mais do que uma injeção subcutânea de Hemlibra; fale com o seu prestador de cuidados de saúde para obter as instruções de injeção.
- Tem que injetar Hemlibra apenas sob a pele.

Conservação dos frascos para injetáveis de Hemlibra, agulhas e seringas:

- Manter dentro da embalagem de origem para proteger o medicamento da luz.

- Manter os frascos, agulhas e seringas fora da vista e do alcance das crianças. Conservar o frasco para injetáveis no frigorífico.
- **Não** congelar.
- **Não** agitar o frasco para injetáveis.
- Retire o frasco para injetáveis do frigorífico 15 minutos antes da utilização e permita que atinja a temperatura ambiente (abaixo de 30°C) antes de preparar uma injeção.
- Uma vez retirado do frigorífico, o frasco para injetáveis fechado pode ser mantido à temperatura ambiente durante um máximo de 7 dias. Após a conservação à temperatura ambiente, os frascos fechados podem voltar para o frigorífico. O tempo de conservação total fora da conservação no frio e à temperatura ambiente não deve exceder 7 dias.
- Elimine os frascos para injetáveis que foram mantidos à temperatura ambiente por mais de 7 dias ou que estiveram a temperaturas acima de 30°C.
- Manter a agulha de transferência, a agulha para injeção e seringa secas.

Inspecionar o medicamento e os seus materiais:

- Reúna todos os materiais indicados abaixo para preparar e administrar a sua injeção.
- **Verifique** a data de validade na embalagem exterior, no rótulo do frasco para injetáveis e nos materiais indicados abaixo. **Não utilizar** se o prazo de validade estiver expirado.
- **Não utilize** o frasco se:
 - o medicamento está turvo, fosco ou com cor.
 - o medicamento contém partículas.
 - faltar a tampa que cobre a rolha.
- Inspeccione os materiais para detetar danos. **Não utilize** se parecerem danificados ou se tiverem caído.
- Coloque os materiais numa superfície de trabalho plana limpa e bem iluminada.

INCLUÍDO NA
EMBALAGEM:

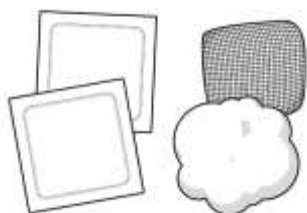


- **Frasco para injetáveis com o medicamento**



- **Instruções de Utilização de Hemlibra**

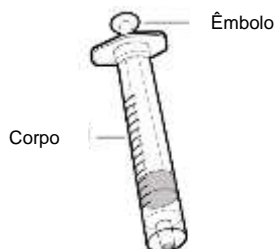
NÃO INCLUÍDO NA EMBALAGEM:



- **Toalhete com álcool**

Nota: Se necessitar de utilizar mais do que 1 frasco para injetáveis para injetar a dose prescrita, tem que utilizar um toalhete com álcool novo para cada frasco.

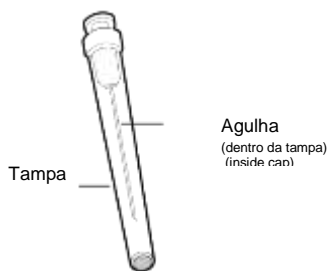
- **Gaze**
- **Algodão**



- **Seringa**

Nota: Para uma quantidade a injetar até 1 ml utilize uma **seringa de 1 ml**.

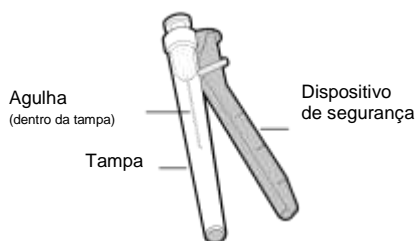
Para uma quantidade a injetar entre 1 ml e 2 ml utilize uma **seringa de 2 ml ou 3 ml**.



- **Agulha de transferência 18G com filtro de 5 micrómetros**

Nota: Se necessitar de utilizar mais do que 1 frasco para injetáveis para injetar a dose prescrita, tem que utilizar uma agulha de transferência nova para cada frasco.

Não utilize a agulha de transferência para injetar o medicamento.



- **Agulha para injeção 26G com dispositivo de segurança**

Não utilize a agulha para injeção para retirar o medicamento do frasco para injetáveis.



- **Recipiente para eliminação de objetos cortantes**

Prepare-se:

- Antes de utilizar, permita que o(s) frasco(s) para injetáveis atinja(m) a temperatura ambiente durante cerca de 15 minutos numa superfície plana limpa, longe da luz solar direta.
- Não tente aquecer o frasco para injetáveis de outra forma.
- **Lave as suas mãos** bem com sabão e água.

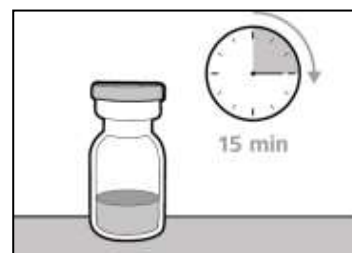
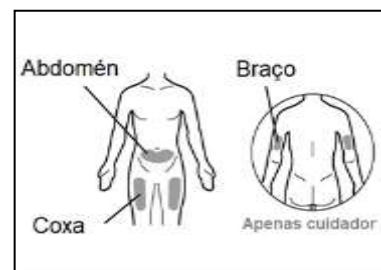


Figura A

Selecionar e preparar o local de injeção:

- Limpe a área do local de injeção escolhido utilizando um toalhete com álcool.
- Deixe a pele secar durante cerca de 10 segundos. Não toque, ventile ou sopre na área limpa antes da sua injeção.



Para a injeção, pode usar a sua:

- Coxa (frente e meio).
- Área da barriga (abdómen), com exceção de 5 cm em torno do umbigo.
- Área externa do braço (somente se for um cuidador a administrar a injeção).
- Deve utilizar um local de injeção diferente para cada injeção, a pelo menos 2,5 cm da área utilizada na sua injeção anterior.
- Não injete em áreas que possam ser irritadas por um cinto ou cinta. Não injete em sinais, cicatrizes, hematomas ou áreas onde a pele está mole, vermelha, dura ou gretada.

Figura B

Preparar a seringa para injeção:

- Não toque nas agulhas expostas nem as coloque sobre uma superfície uma vez que a tampa tenha sido removida.
- Assim que a seringa tenha sido cheia com o medicamento, a injeção deve ser administrada imediatamente.
- Assim que a tampa da agulha para injeção tenha sido removida, o medicamento na seringa deve ser injetado sob a pele dentro de 5 minutos. Não utilize a seringa se a agulha tocar em qualquer superfície.
- **Deite fora o(s) frasco(s) para injetáveis usado(s), as agulhas, as tampas do frasco para injetáveis ou das agulhas e as seringas usadas num recipiente para eliminação de objetos**

cortantes.

Informação importante após a injeção:

- Não esfregue o local da injeção após injeção.
- **Caso veja gotas de sangue no local da injeção, pode pressionar uma bola de algodão estéril ou gaze no local da injeção durante pelo menos 10 segundos, até a hemorragia parar.**
- Se tiver hematomas (pequena área de hemorragia sob a pele), também pode aplicar gelo pressionando suavemente o local. Se a hemorragia não parar, contacte o seu médico.

Eliminação do medicamento e materiais:

Importante: Manter sempre o recipiente para eliminação de objetos cortantes fora do alcance das crianças.

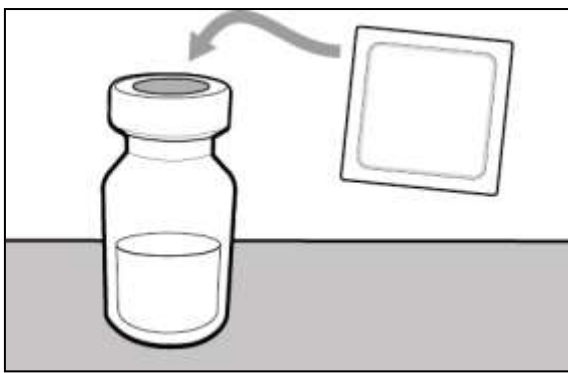
- Coloque as suas agulhas e seringas usadas num recipiente para eliminação de objetos cortantes imediatamente após a utilização. Não deite fora quaisquer agulhas e seringas soltas no lixo doméstico.
- Caso não possua um recipiente para eliminação de objetos cortantes, pode usar um recipiente doméstico que:
 - seja feito de plástico resistente.
 - possa ser fechado com uma tampa de fecho justo e resistente à perfuração, que impeça que os objetos cortantes possam sair.
 - se mantenha na vertical e estável durante a utilização.
 - seja resistente a ruturas.
 - esteja rotulado corretamente para alertar sobre os resíduos perigosos dentro do recipiente.
- Quando o seu recipiente para eliminação de objetos cortantes estiver quase cheio, será necessário seguir as orientações locais para a eliminação correta do seu recipiente para eliminação de objetos cortantes.
- Não deite fora qualquer recipiente para eliminação de objetos cortantes usado no lixo doméstico, a menos que as orientações locais o permitam. Não recicle o seu recipiente para eliminação de objetos cortantes usado.

1. PREPARAÇÃO

Passo 1. Retire a tampa do frasco para injetáveis e limpe a parte superior

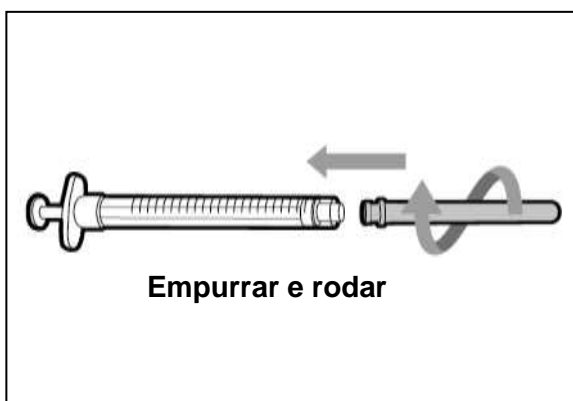


- Tire a tampa do(s) frasco(s) para injetáveis.
- Deite fora a(s) tampa(s) do(s) frasco(s) no recipiente para eliminação de objetos cortantes.

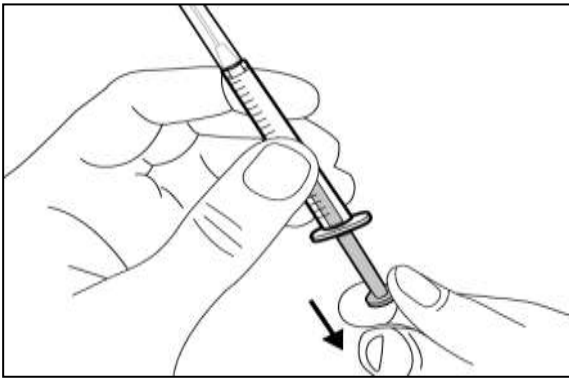


- Limpe a parte superior do selo do(s) frasco(s) para injetáveis com um toallete com álcool.

Passo 2. Encaixe a agulha de transferência com filtro na seringa

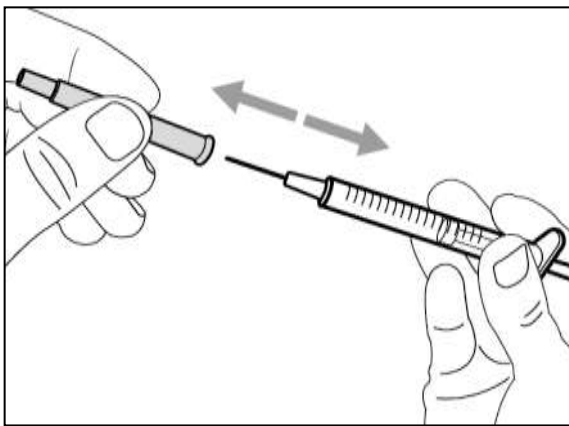


- **Empurre e rode a agulha de transferência com filtro no sentido dos ponteiros do relógio** na direção da seringa até que esteja totalmente encaixada.



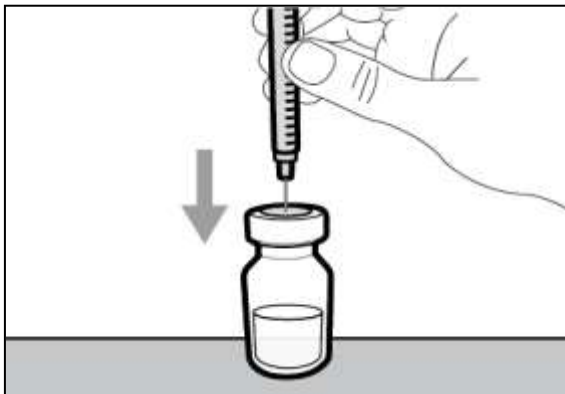
- Puxe o êmbolo lentamente para trás e deixe entrar ar na seringa na mesma quantidade que a dose prescrita.

Passo 3. Retire a tampa da agulha de transferência

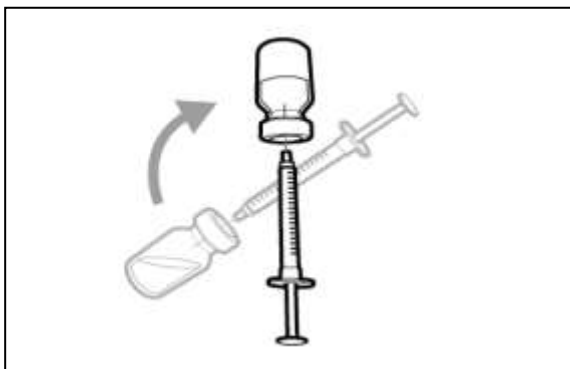


- Segure a seringa pelo corpo com a agulha de transferência a apontar para cima.
- Puxe cuidadosamente a tampa da agulha de transferência verticalmente e afastada do seu corpo. **Não deite a tampa fora. Coloque a tampa da agulha de transferência sobre uma superfície limpa e plana.** Terá que voltar a colocar a tampa na agulha de transferência após transferir o medicamento.
- **Não toque** na ponta da agulha nem a coloque sobre nenhuma superfície após a tampa da agulha ter sido removida

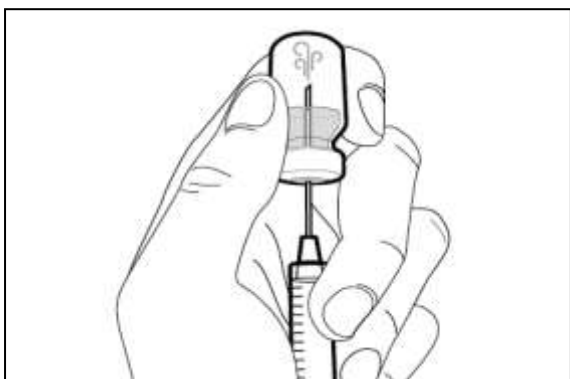
Passo 4. Injete ar no frasco para injetáveis



- Mantenha o frasco para injetáveis na superfície de trabalho plana e insira a agulha de transferência e a seringa para baixo no centro da rolha do frasco para injetáveis.

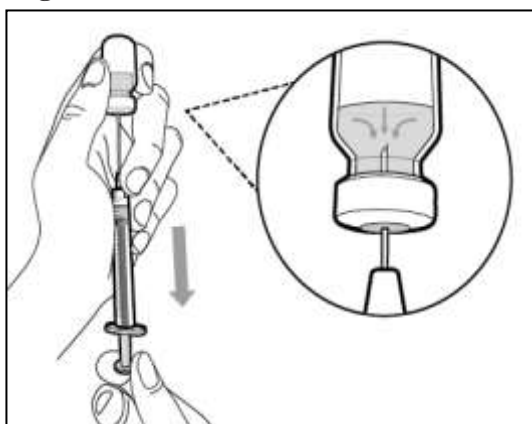


- Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e vire o frasco ao contrário.



- Com a agulha a apontar para cima, empurre o êmbolo para injetar o ar da seringa **por cima do medicamento**.
- Continue a fazer pressão no êmbolo da seringa com o dedo.
- **Não** injete ar no medicamento, sob o risco de criar bolhas de ar ou espuma no medicamento.

Passo 5. Transfira o medicamento para a seringa



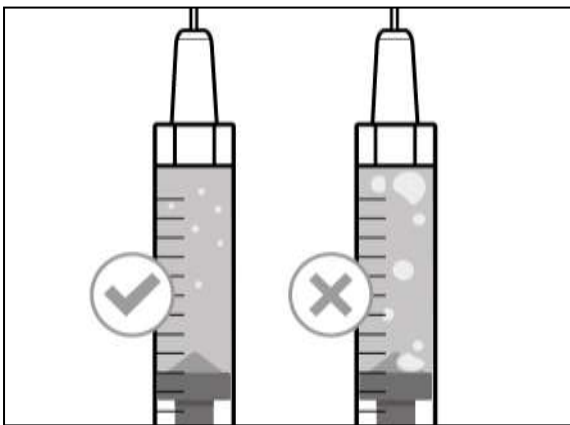
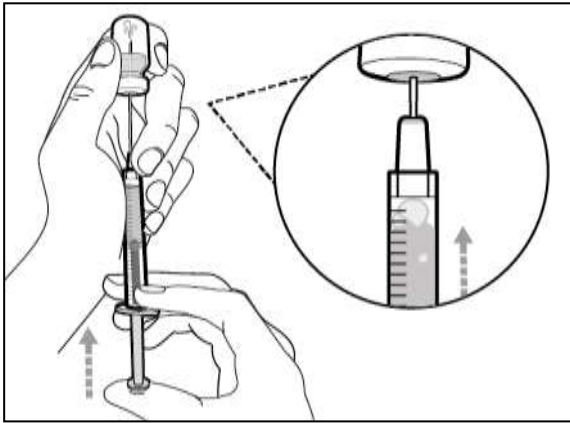
Deslize a ponta da agulha para baixo de forma a ficar **dentro do medicamento**.

- Puxe **lentamente** o êmbolo para prevenir bolhas de ar/espuma.
- Encha a seringa com uma quantidade de medicamento superior à necessária para a dose prescrita.

Tenha cuidado para não puxar o êmbolo para fora da seringa.

Importante: Se a dose prescrita é maior do que a quantidade de medicamento no frasco para injetáveis, **retire todo o medicamento** e siga para a secção “**Combinar frascos para injetáveis**”

Passo 6. Remova bolhas de ar



- Mantenha a agulha no frasco e **verifique se existem bolhas de ar grandes na seringa**. A existência de uma bolha de ar grande pode reduzir a dose recebida.
- **Retire as bolhas de ar grandes** tocando ligeiramente no corpo da seringa com os seus dedos até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Mova a ponta da agulha de modo a ficar por **cima do medicamento** e empurre lentamente o êmbolo para cima para empurrar as bolhas de ar para fora da seringa.
- Se a quantidade de medicamento na seringa estiver agora ao nível ou abaixo da dose prescrita, mova a ponta da agulha de modo a ficar **dentro do medicamento** e **puxe** lentamente o êmbolo até que tenha uma quantidade de medicamento superior à necessária para a sua **dose prescrita**.
- Tenha cuidado para não puxar o êmbolo para fora da seringa.
- Repita os passos acima até que tenha retirado as bolhas de ar maiores.

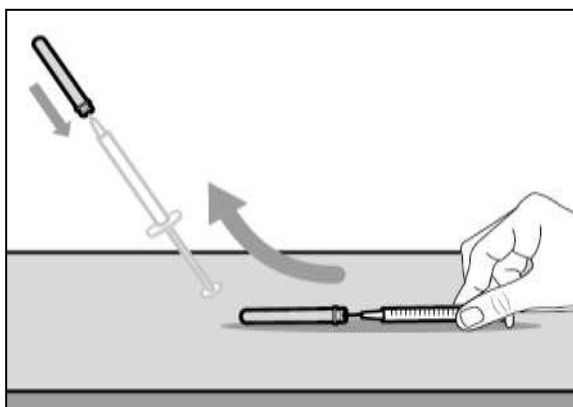
Nota: Confirme que tem medicamento suficiente na seringa para completar a sua dose antes de avançar para o próximo passo. Caso não consiga retirar todo o medicamento, vire o frasco para cima para retirar a quantidade restante.



Não utilize a agulha de transferência para injetar medicamento, pois isso pode causar dor e hemorragia

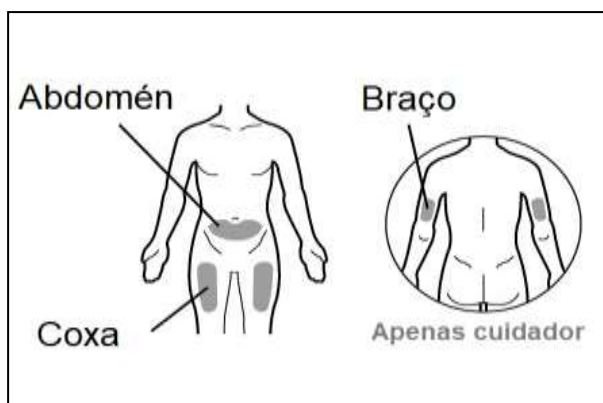
2. INJEÇÃO

Passo 7. Recoloque a tampa na agulha de transferência



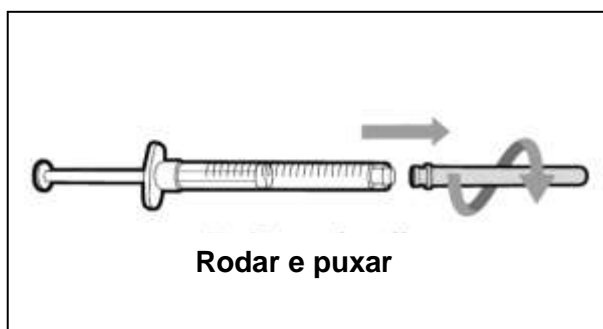
- Retire a seringa e a agulha de transferência do frasco.
- **Com uma mão, introduza** a agulha de transferência na tampa e **levante-a** para tapar a agulha.
- Assim que a agulha estiver tapada, empurre a tampa da agulha de transferência na direção da seringa para a encaixar totalmente com **uma mão** de forma a evitar magoar-se acidentalmente com a agulha.

Passo 8. Limpe o local de injeção



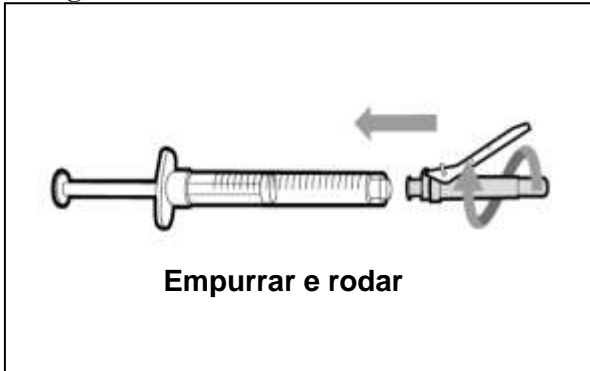
- Selecione e **limpe** o seu local de injeção com um toalhete com álcool.

Passo 9. Retire a agulha de transferência



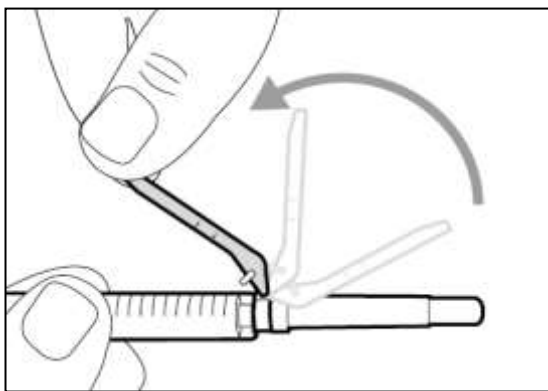
- Retire a agulha de transferência da seringa rodando-a contra o sentido dos ponteiros do relógio e puxando cuidadosamente.
- Deite fora a agulha de transferência usada num recipiente para eliminação de objetos cortantes.

Passo 10. Encaixe a agulha para injeção na seringa



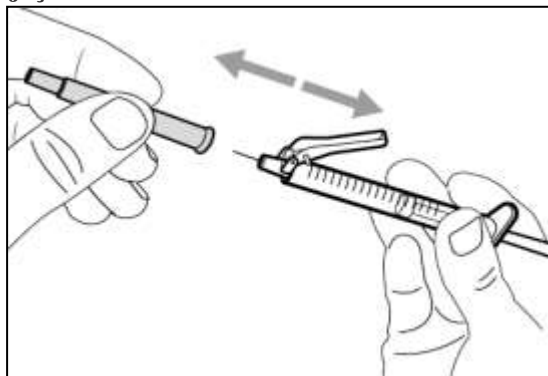
- Empurre e rode a agulha para injeção no sentido dos ponteiros do relógio até que esteja totalmente encaixada.

Passo 11. Afaste a proteção de segurança



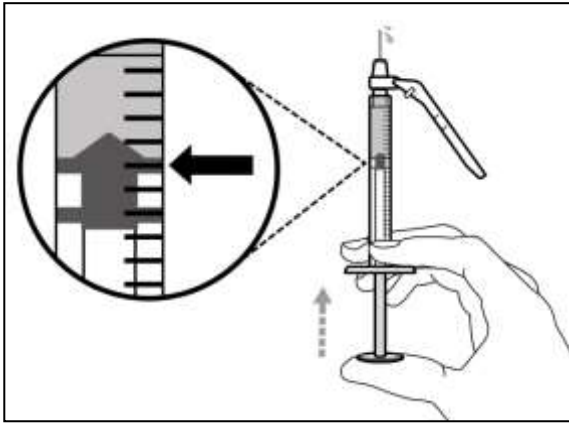
- Afaste a proteção de segurança da agulha **em direção** ao corpo da seringa.

Passo 12. Retire a tampa da agulha para injeção



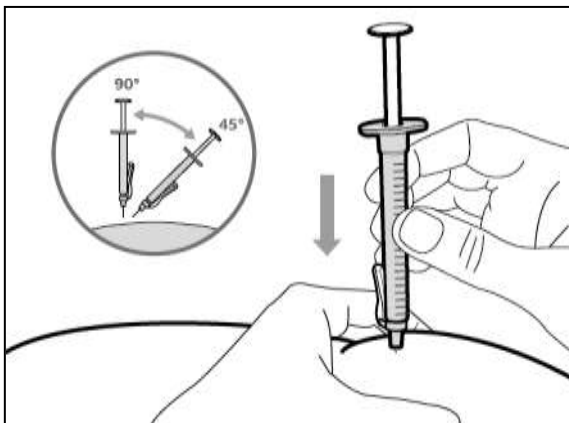
- Puxe **cuidadosamente** a tampa da agulha para injeção, afastando-a da seringa.
- Deite fora a tampa no recipiente para eliminação de objetos cortantes.
- **Não toque** na ponta da agulha nem permita que esta toque em qualquer superfície.
- Após a remoção da tampa da agulha para injeção, o medicamento na seringa deve ser injetado dentro de 5 minutos.

Passo 13. Ajuste o êmbolo para a dose prescrita



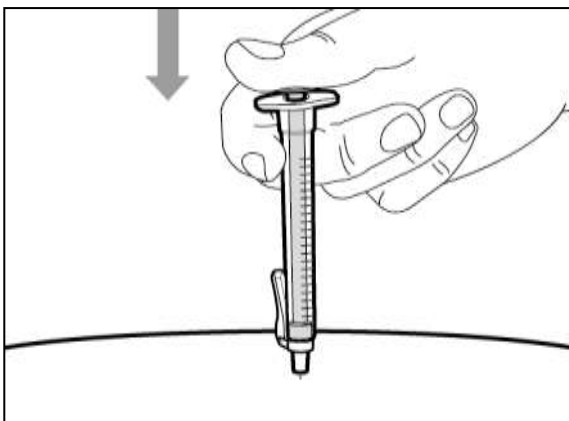
- Segure a seringa com a agulha a apontar para cima e empurre lentamente o êmbolo até à dose prescrita.
- **Confirme a sua dose**, certifique-se de que o bordo superior do êmbolo está alinhado com a marca da sua dose prescrita na seringa.

Passo 14. Injeção subcutânea (sob a pele)



- Faça uma prega de pele no local de injeção selecionado e insira totalmente a agulha num **ângulo de 45° a 90°** com uma ação rápida e firme. **Não** segure nem empurre o êmbolo enquanto estiver a inserir a agulha.
- Mantenha a posição da seringa e solte a prega de pele no local de injeção.

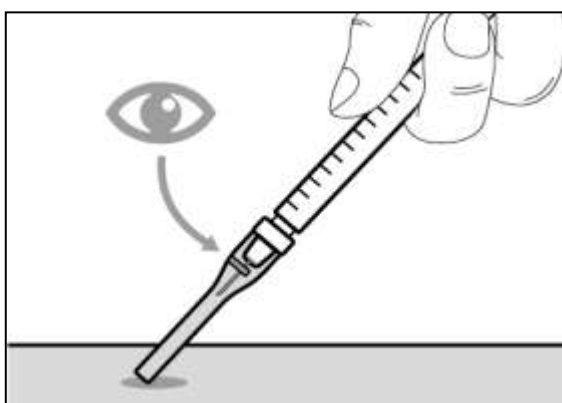
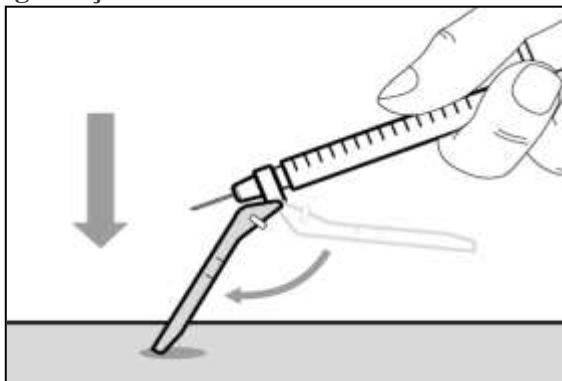
Passo 15. Injete o medicamento



- Injete lentamente todo o medicamento empurrando lentamente o êmbolo para baixo.
- Retire a agulha e a seringa do local de injeção no mesmo ângulo em que foi inserida.

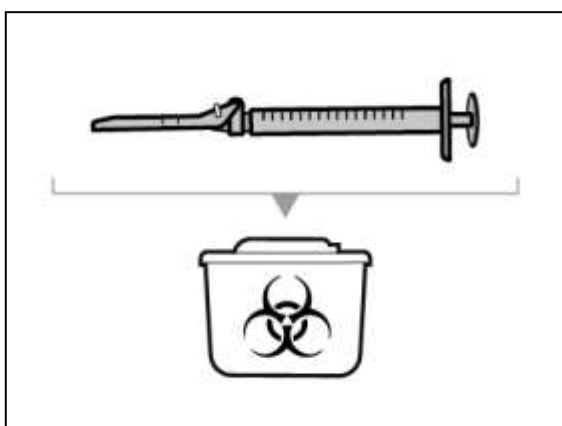
3. ELIMINAÇÃO

Passo 16. Tape a agulha com a proteção de segurança



- Mova a proteção de segurança 90° para a frente, afastando-a do corpo da seringa
- **Segurando a seringa com uma mão, pressione a proteção de segurança** contra uma superfície plana com um movimento rápido e firme até ouvir um “clique”.
- Se não ouvir o clique, verifique se a agulha está totalmente coberta pela proteção de segurança.
- Mantenha os seus dedos atrás da proteção de segurança e sempre afastados da agulha.
- **Não** desencaixe a agulha para injeção

Passo 17. Elimine a seringa e a agulha

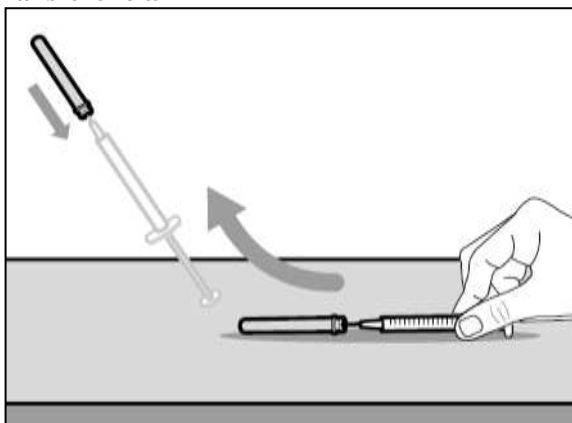


- Coloque as **suas** agulhas e seringas usadas num recipiente para eliminação de objetos cortantes logo após a utilização. Para mais informação consulte a secção “Eliminação do medicamento e materiais”.
- **Não** tente retirar a agulha para injeção usada da seringa usada.
- **Não volte** a tapar a agulha para injeção com a tampa.
- **Importante:** Mantenha o recipiente para eliminação de objetos cortantes fora do alcance das crianças.
- Deite fora quaisquer tampas, frasco(s) para injetáveis, agulhas e seringas usados num recipiente para eliminação de objetos cortantes.

Combinar frascos para injetáveis

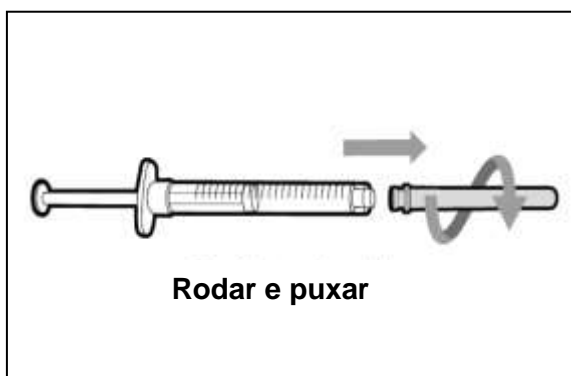
Se precisar de utilizar mais do que 1 frasco para injetáveis para obter a dose prescrita, siga estas etapas após ter retirado o medicamento do primeiro frasco para injetáveis:

Passo A. Recoloque a tampa na agulha de transferência



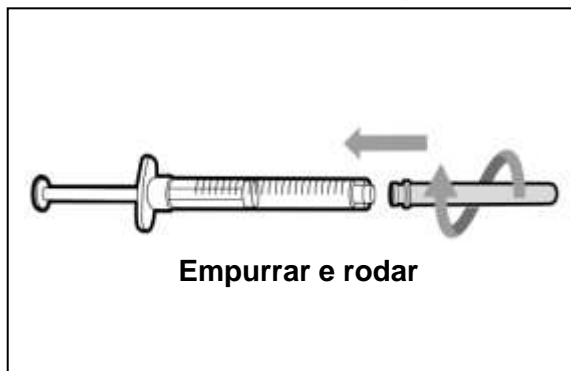
- Retire a seringa e a agulha de transferência do primeiro frasco para injetáveis.
- **Com uma mão, introduza** a agulha de transferência na tampa e **levante-a** para tapar a agulha.
- Assim que a agulha estiver tapada, empurre a tampa da agulha de transferência na direção da seringa para a encaixar totalmente com **uma mão** de forma a evitar magoar-se acidentalmente com a agulha.

Passo B. Retire a agulha de transferência



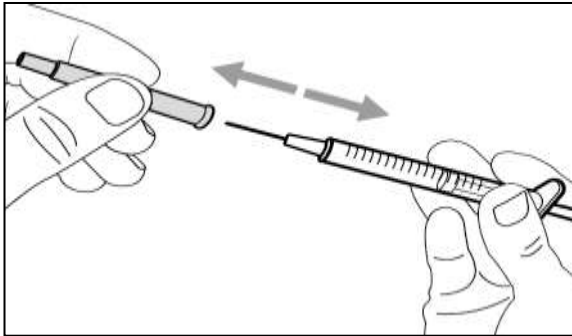
- Retire a agulha de transferência da seringa rodando-a contra o sentido dos ponteiros do relógio e puxando cuidadosamente.
- Deite fora a agulha de transferência usada num recipiente para eliminação de objetos cortantes.

Passo C. Encaixe uma nova agulha de transferência com filtro na seringa



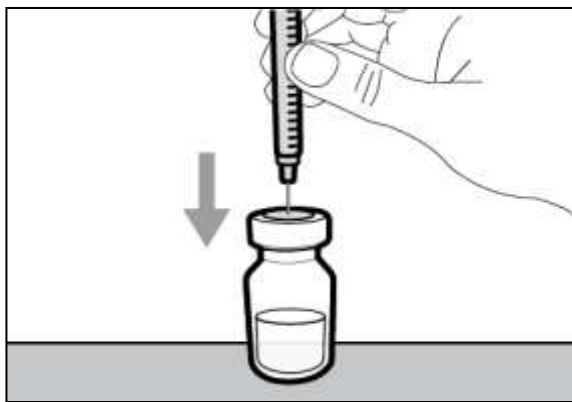
- **Nota: Tem que utilizar uma agulha de transferência com filtro nova cada vez que retirar medicamento de um novo frasco para injetáveis.**
- Empurre e rode uma **nova** agulha de transferência no sentido dos ponteiros do relógio até que esteja totalmente encaixada.
- Puxe o êmbolo lentamente e deixe entrar ar na seringa.

Passo D. Retire a tampa da agulha de transferência

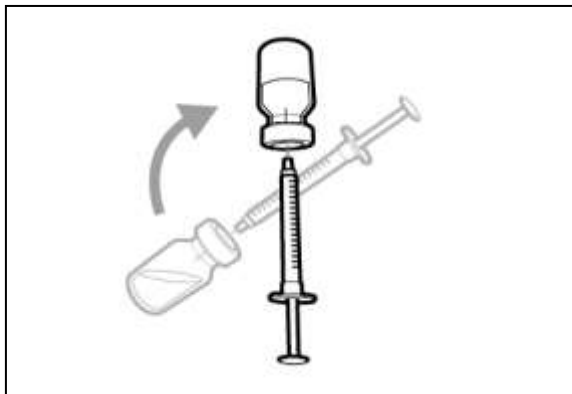


- Segure a seringa pelo corpo com a agulha de transferência a apontar para cima.
- Puxe cuidadosamente a tampa da agulha de transferência verticalmente e afastada do seu corpo. **Não deite a tampa fora.** Terá de voltar a colocar a tampa na agulha.
- **Não toque** na ponta da agulha

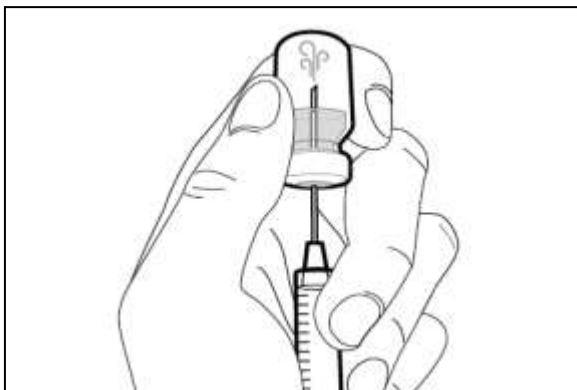
Passo E. Injete ar no frasco para injetáveis



- Com o novo frasco para injetáveis na superfície de trabalho plana, insira a agulha de transferência e a seringa para baixo no **centro** da rolha do frasco para injetáveis.

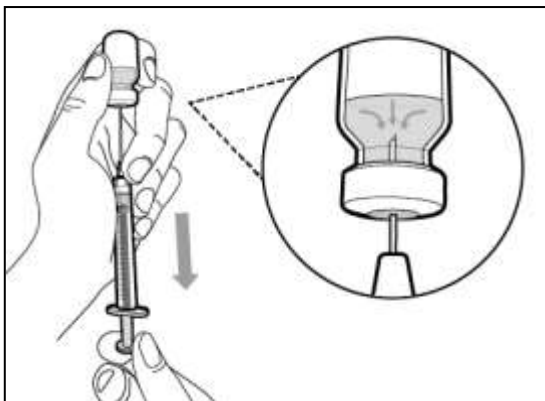


- Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e vire o frasco para injetáveis ao contrário.



- Com a agulha a apontar para cima, empurre o êmbolo para injetar o ar da seringa **por cima do medicamento.**
- Continue a fazer pressão no êmbolo da seringa com o dedo.
- **Não** injete ar no medicamento, sob o risco de criar bolhas de ar ou espuma no medicamento.

Passo F. Transfira o medicamento para a seringa



- Deslize a ponta da agulha para baixo de forma a ficar **dentro do medicamento**.
 - Puxe lentamente o êmbolo, para prevenir bolhas de ar/espuma.
- Encha a seringa com uma quantidade de medicamento superior à necessária para a dose prescrita.
- Tenha cuidado para não puxar o êmbolo para fora da seringa

Nota: Confirme que tem medicamento suficiente na seringa para completar a sua dose antes de avançar para o próximo passo. Caso não consiga retirar todo o medicamento, vire o frasco para injetáveis para cima para retirar a quantidade restante.



Não utilize a agulha de transferência para injetar medicamento, pois isso pode causar lesões, como dor e hemorragia

Repita os passos A a F com cada frasco para injetáveis adicional até ter mais do que a dose prescrita. Uma vez concluído, mantenha a agulha de transferência inserida no frasco para injetáveis e volte ao Passo 6. Continue com as etapas restantes.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Hemlibra 150 mg/ml solução injetável emicizumab

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.

Além deste folheto, o seu médico irá dar-lhe um cartão do doente, que contém informações de segurança importantes que deve ter em conta. Traga este cartão do doente consigo.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Hemlibra e para que é utilizado

O que é Hemlibra

Hemlibra contém a substância ativa “emicizumab”. Este pertence a um grupo de medicamentos denominados “anticorpos monoclonais”. Os anticorpos monoclonais são um tipo de proteína que reconhece e se liga a um alvo no corpo.

Para que é utilizado Hemlibra

Hemlibra é um medicamento utilizado para tratar doentes de todas as idades com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII):

- desenvolveram inibidores de fator VIII
- que não desenvolveram inibidores do fator VIII e que tenham:
 - doença grave (o nível de fator VIII no sangue é menos de 1%)
 - doença moderada (o nível de fator VIII no sangue é de 1% a 5%) com fenótipo hemorrágico grave.

A hemofilia A é uma doença hereditária causada por uma deficiência de fator VIII, uma substância essencial necessária para coagular o sangue e parar qualquer hemorragia.

Este medicamento previne a hemorragia ou reduz os episódios de hemorragia em pessoas com esta doença.

Alguns doentes com hemofilia A podem desenvolver inibidores do fator VIII (anticorpos contra o fator VIII) que impedem o funcionamento do fator VIII de substituição.

Como funciona Hemlibra

Hemlibra restaura a função do fator VIII ativado em falta e que é necessária para uma coagulação eficaz do sangue. A sua estrutura é diferente do fator VIII, portanto Hemlibra não é afetado pelos inibidores do fator VIII.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Hemlibra

Não utilize Hemlibra

- se tem alergia ao emicizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de utilizar Hemlibra.

Advertências e precauções

Antes de começar a utilizar Hemlibra, é muito importante que fale com o seu médico sobre a utilização de “agentes de *bypass*” (medicamentos que ajudam o sangue a coagular mas que funcionam de um modo diferente do fator VIII). Isto porque o tratamento com agentes de *bypass* pode necessitar de alterações enquanto estiver a receber Hemlibra. Exemplos de agentes de *bypass* incluem o concentrado de complexo protrombínico ativado (aPCC) e FVIIa recombinante (rFVIIa).

Podem ocorrer efeitos indesejáveis graves e potencialmente fatais quando o aPCC é utilizado em doentes que também estejam a receber Hemlibra:

Efeitos indesejáveis potencialmente graves da utilização de aPCC enquanto recebe Hemlibra

- **Destruição de glóbulos vermelhos (microangiopatia trombótica)**
 - Esta é uma doença grave e potencialmente fatal.
 - Quando as pessoas têm essa doença, o revestimento dos vasos sanguíneos pode ser danificado e podem-se desenvolver coágulos em pequenos vasos sanguíneos. Em alguns casos, isso pode causar lesões nos rins e noutros órgãos.
 - Seja cauteloso se estiver em alto risco para esta doença (teve essa doença no passado, ou um membro da sua família foi afetado), ou se estiver a tomar medicamentos que podem aumentar o risco de desenvolver esta doença, como ciclosporina, quinina ou tacrolímus.
 - É importante conhecer os sintomas da microangiopatia trombótica, caso desenvolva a doença (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis” para uma lista de sintomas).

Pare de usar Hemlibra e aPCC, e fale com um médico imediatamente se você ou seu cuidador observar quaisquer sintomas de microangiopatia trombótica.

- **Coágulos sanguíneos (tromboembolismo)**
 - Em casos raros, pode formar-se um coágulo sanguíneo no interior dos vasos e bloqueá-los, o que pode ser fatal.
 - É importante que conheça os sintomas de tais coágulos sanguíneos internos, caso se desenvolvam (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis” para uma lista de sintomas).

Pare de usar Hemlibra e aPCC, e fale com um médico imediatamente se você, ou seu cuidador, observar quaisquer sintomas de coágulos nos vasos sanguíneos.

Outras informações importantes sobre Hemlibra

- **Formação de anticorpos (imunogenicidade)**

- Pode aperceber-se de que as hemorragias não estão a ser controladas com a sua dose prescrita deste medicamento. Tal pode ser devido ao desenvolvimento de anticorpos contra este medicamento

Fale imediatamente com um médico se você ou o seu cuidador se aperceberem de um aumento das hemorragias. O seu médico poderá decidir mudar o seu tratamento se este medicamento deixar de funcionar para si.

Crianças com idade inferior a 1 ano

Em crianças com idade inferior a um ano, o sistema sanguíneo ainda está em desenvolvimento. Se o seu filho tiver menos de um ano de idade, o seu médico pode prescrever Hemlibra somente após uma avaliação cuidadosa dos benefícios esperados e dos riscos da utilização deste medicamento.

Outros medicamentos e Hemlibra

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

- Utilizar um agente de *bypass* enquanto recebe Hemlibra
 - **Antes de começar a usar Hemlibra, fale com o seu médico e siga atentamente as suas instruções sobre quando utilizar um agente de *bypass* e a dose e agendamento que deve utilizar.** Hemlibra aumenta a capacidade do seu sangue em coagular. Portanto, a dose do agente de *bypass* necessária pode ser menor que a dose que utilizava antes de iniciar Hemlibra.
 - **Apenas** utilize o aPCC se não puder ser utilizado outro tratamento. Se o aPCC for necessário, fale com o seu médico caso sinta que precisa de mais de um total de 50 unidades/kg de aPCC. Para obter mais informações sobre a utilização de aPCC enquanto recebe Hemlibra, consulte a secção 2: “Efeitos indesejáveis potencialmente graves da utilização de aPCC enquanto recebe Hemlibra”.
 - Apesar da experiência limitada com a administração concomitante de antifibrinolíticos com aPCC ou rFVIIa em doentes com Hemlibra, deve saber que pode haver uma possibilidade de acontecimentos trombóticos usando antifibrinolíticos administrados por via intravenosa em combinação com aPCC ou rFVIIa.

Testes laboratoriais

Informe o seu médico se estiver a utilizar Hemlibra antes de se submeter a testes laboratoriais para medir a capacidade de coagulação do seu sangue. Isso justifica-se porque Hemlibra no sangue pode interferir com testes laboratoriais, levando a resultados incorretos.

Gravidez e amamentação

- Deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Hemlibra e até 6 meses após a última injeção de Hemlibra.
- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. O seu médico irá considerar o benefício em utilizar Hemlibra contra o risco para seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Hemlibra

Hemlibra é disponibilizado em frascos para injetáveis de utilização única sob a forma de uma solução pronta a utilizar que não necessita de diluição. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu prestador de cuidados de saúde se tiver dúvidas.

Manter um registo

Cada vez que utilizar Hemlibra, registre o nome e o número de lote do medicamento.

Quanto Hemlibra utilizar

A dose de Hemlibra é dependente do seu peso e o seu médico calculará a quantidade (em mg) e o volume correspondente da solução de Hemlibra (em ml) a injetar:

- Esquema posológico de carga: Semanas 1 a 4: A dose é 3 miligramas por cada 1 quilograma do seu peso, injetada uma vez por semana.
- Esquema posológico de manutenção: Semana 5 e seguintes: A dose é 1,5 miligramas por cada 1 quilograma do seu peso, injetada uma vez por semana, ou 3 miligramas por cada 1 quilograma do seu peso, injetada a cada duas semanas, ou 6 miligramas por cada 1 quilograma do seu peso, injetada a cada quatro semanas.

A decisão de utilizar a dose de manutenção de 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas deve ser feita em consulta com o seu médico e, quando aplicável, com o seu cuidador.

As diferentes concentrações de Hemlibra (30 mg/ml e 150 mg/ml) **não devem** ser combinadas numa injeção única para atingir o volume total a ser administrado.

A quantidade de solução de Hemlibra administrada a cada injeção não pode ser superior a 2 ml.

Como se administra Hemlibra

Se autoinjetar Hemlibra ou caso lhe seja injetado pelo seu cuidador, deverá, ou o seu cuidador, ler atentamente e seguir as instruções na secção 7, “Instruções de utilização”.

- Hemlibra é administrado por injeção sob a pele (subcutaneamente).
- O seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como injetar Hemlibra.
- Após o treino deverá ser capaz de injetar este medicamento em casa, sozinho ou com a ajuda de um cuidador.
- Para inserir corretamente a agulha sob a pele, faça uma prega de pele no local de injeção limpo com a sua mão livre. Puxar a pele é importante para garantir que injeta sob a pele (em tecido adiposo), e não profundamente (no músculo). Injetar num músculo pode causar desconforto.
- Prepare e administre a injeção em condições de limpeza e sem germes usando uma “técnica asséptica”. O médico ou enfermeiro irão dar-lhe mais informação a este respeito.

Onde injetar Hemlibra

- O seu médico irá mostrar-lhe quais as áreas do corpo onde pode injetar Hemlibra.
- Os locais recomendados para administrar uma injeção são: a parte da frente da cintura (abdómen inferior), a face externa dos braços ou a parte da frente das coxas. Utilize apenas os locais recomendados para injeção.
- A cada injeção, utilize uma área diferente do corpo da utilizada anteriormente.
- Não administre injeções onde a pele esteja vermelha, lesionada, mole, dura ou em áreas onde há sinais ou cicatrizes.

- Ao utilizar Hemlibra, quaisquer outros medicamentos injetados sob a pele devem ser administrados numa área diferente.

Utilização de seringas e agulhas

- É utilizada uma seringa, uma agulha de transferência com filtro de 5 micrómetros e uma agulha para injeção para retirar a solução de Hemlibra do frasco para injetáveis para dentro da seringa e injetá-la sob a pele.
- As seringas, agulhas de transferência com filtro e agulhas de injeção não são fornecidas nesta embalagem. Para mais informações, consulte a secção 6 “O que é necessário para a administração de Hemlibra e não está incluído nesta embalagem”.
- Certifique-se que utiliza uma agulha para injeção nova em cada injeção e a elimina após uma única utilização.
- Deve ser utilizada uma seringa de 1 ml para uma injeção até 1 ml de solução de Hemlibra.
- Deve ser utilizada uma seringa de 2 a 3 ml para uma injeção superior a 1 ml e até 2 ml de solução de Hemlibra.

Utilização em crianças e adolescentes

Hemlibra pode ser utilizado em adolescentes e crianças de todas as idades.

- Uma criança pode autoinjetar o medicamento se o prestador de cuidados de saúde da criança, os pais ou o cuidador concordarem. A autoinjeção em crianças menores de 7 anos não é recomendada.

Se utilizar mais Hemlibra do que deveria

Se utilizar mais Hemlibra do que deveria, informe o seu médico imediatamente. Isto acontece porque pode estar em risco de desenvolver efeitos indesejáveis, como coágulos sanguíneos. Utilize Hemlibra exatamente como indicado pelo seu médico e fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Caso se tenha esquecido de utilizar Hemlibra

- Caso se tenha esquecido da sua injeção programada, injete a dose esquecida assim que possível antes do dia da dose seguinte programada. Depois, continue a injetar o medicamento uma vez por semana conforme programado. Não injete duas doses no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.
- Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Hemlibra

Não pare de utilizar Hemlibra sem falar com o seu médico. Se parar de utilizar Hemlibra, poderá não estar protegido contra as hemorragias.

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.

Efeitos indesejáveis graves da utilização de aPCC enquanto recebe Hemlibra

Pare de utilizar Hemlibra e aPCC e fale com um médico imediatamente se você ou o seu cuidador verificarem alguns dos seguintes efeitos indesejáveis:

- **Destruição de glóbulos vermelhos (microangiopatia trombótica):**
 - confusão, fraqueza, inchaço dos braços e das pernas, amarelecimento da pele e dos olhos, dor abdominal ou lombar difusa, náuseas, vômitos, ou urinar menos do que o habitual - estes sintomas podem ser sinais de microangiopatia trombótica.
- **Coágulos sanguíneos (tromboembolismo):**
 - inchaço, calor, dor ou vermelhidão - esses sintomas podem ser sinais de um coágulo sanguíneo numa veia perto da superfície da pele.
 - dor de cabeça, dormência no rosto, dor nos olhos ou inchaço ou problemas de visão - estes sintomas podem ser sinais de um coágulo de sangue numa veia atrás do seu olho.
 - escurecimento da pele - este sintoma pode ser um sinal de dano grave no tecido da pele.

Outros efeitos indesejáveis ao usar Hemlibra

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- uma reação na área onde a injeção é administrada (vermelhidão, comichão, dor)
- dor de cabeça
- dor nas articulações

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- febre
- dores musculares
- diarreia
- erupção na pele com comichão ou urticária
- erupção na pele

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- destruição de glóbulos vermelhos (microangiopatia trombótica)
- coágulo de sangue numa veia atrás do olho (trombose do seio cavernoso)
- lesão grave do tecido da pele (necrose da pele)
- coágulo sanguíneo numa veia perto da superfície da pele (tromboflebite superficial)
- inchaço da cara, língua e/ou garganta e/ou dificuldade em engolir, ou urticária, juntamente com dificuldade em respirar, que são sugestivas de um angioedema
- ausência de efeito ou diminuição da resposta ao tratamento

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 (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Hemlibra

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez retirados do frigorífico, os frascos para injetáveis fechados podem ser mantidos à temperatura ambiente (abaixo de 30° C) durante um máximo de 7 dias. Após a conservação à temperatura ambiente, os frascos fechados podem voltar para o frigorífico. O tempo total que o medicamento é conservado a temperatura ambiente não deve ser superior a 7 dias.

Elimine os frascos para injetáveis que tenham sido mantidos à temperatura ambiente por mais de 7 dias ou expostos a temperaturas acima de 30°C.

Assim que transferido do frasco para injetáveis para a seringa, utilize Hemlibra imediatamente. Não refrigere a solução na seringa.

Antes de utilizar, verifique se a solução tem partículas ou alteração da cor. A solução deve ser incolor a ligeiramente amarelada. Não utilize este medicamento se verificar que está turva, com alteração da cor ou contém partículas visíveis.

Deite fora a solução não utilizada de forma apropriada. 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 Hemlibra

- A substância ativa é emicizumab. Cada frasco para injetáveis de Hemlibra contém 60 mg (0,4 ml numa concentração de 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml numa concentração de 150 mg/ml), 150 mg (1 ml numa concentração de 150 mg/ml) ou 300 mg (2 ml numa concentração de 150 mg/ml) de emicizumab.
- Os outros componentes são L-arginina, L-histidina, ácido L-aspártico, poloxâmero 188 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Hemlibra e conteúdo da embalagem

Hemlibra é uma solução injetável. É um líquido incolor a ligeiramente amarelo.

Cada embalagem de Hemlibra contém 1 frasco para injetáveis de vidro.

O que é necessário para a administração de Hemlibra e não está contido nesta embalagem

Uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha para injeção são necessárias para retirar a solução de Hemlibra do frasco para injetáveis para uma seringa e injetá-la sob a pele (ver secção 7, “Instruções de utilização”).

Seringas

- **Seringa de 1 ml:** seringa transparente de polipropileno ou policarbonato com ponta Luer-lock, com graduação de 0,01 ml **ou**
- **Seringa de 2 a 3 ml:** seringa transparente de polipropileno ou policarbonato com ponta Luer-lock, com graduação de 0,1 ml.

Agulhas

- **Agulha de transferência com filtro:** aço inoxidável com ligação Luer-lock, calibre 18 G, comprimento 35 mm (1½"), contendo um filtro de 5 micrómetros e de preferência com ponta semirromba, e
- **Agulha para injeção:** aço inoxidável com ligação Luer-lock, calibre 26 G (intervalo aceitável: 25-27G), comprimento de preferência 9 mm (3/8 ") ou máximo 13mm (½"), de preferência incluindo dispositivo de segurança da agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

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

Este folheto foi revisto pela última vez em maio de 2023.

Outras fontes de informação

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

7. Instruções de utilização

Agulha de Transferência com Filtro (Para transferir HEMLIBRA do frasco para injetáveis para a seringa)



Instruções de Utilização Hemlibra Injetável Frasco(s) para injetáveis unidose

Tem que ler, entender e seguir as Instruções de Utilização antes de injetar Hemlibra. O seu médico deve mostrar-lhe como preparar, medir e injetar Hemlibra corretamente antes de utilizá-lo pela primeira vez. Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde se tiver alguma dúvida.

Informação importante

- **Não** injete a si mesmo ou a outra pessoa, a não ser que lhe tenha sido mostrado como fazê-lo pelo seu prestador de cuidados de saúde.
- Certifique-se que o nome Hemlibra está na caixa e no rótulo do frasco para injetáveis.
- Antes de abrir o frasco para injetáveis, leia o rótulo do frasco para injetáveis para garantir que tem a(s) dosagem(ns) correta(s) de medicamento para administrar a dose prescrita. Poderá ser necessário utilizar mais do que 1 frasco para administrar a dose correta.
- Verifique a data de validade na embalagem e no rótulo do frasco para injetáveis. **Não** utilize se o prazo de validade estiver expirado.
- **Utilize o frasco para injetáveis uma única vez.** Após injetar a sua dose, deite fora qualquer Hemlibra não utilizado no frasco para injetáveis. Não guarde o medicamento não utilizado no frasco para injetáveis para utilizar posteriormente.
- **Utilize apenas as seringas, agulhas de transferência e agulhas para injeção que o seu médico prescreveu.**
- **Utilize apenas as seringas, as agulhas de transferência e as agulhas para injeção uma única vez. Deite fora as seringas e agulhas usadas.**
- Se a dose prescrita for superior a 2 ml, será necessário mais do que uma injeção subcutânea de Hemlibra; fale com o seu prestador de cuidados de saúde para obter as instruções de injeção.
- Tem que injetar Hemlibra apenas sob a pele.

Conservação dos frascos para injetáveis de Hemlibra, agulhas e seringas:

- Manter dentro da embalagem de origem para proteger o medicamento da luz.
- Manter os frascos, agulhas e seringas fora da vista e do alcance das crianças. Conservar o frasco

para injetáveis no frigorífico.

- **Não** congelar.
- **Não** agitar o frasco para injetáveis.
- Retire o frasco para injetáveis do frigorífico 15 minutos antes da utilização e permita que atinja a temperatura ambiente (abaixo de 30°C) antes de preparar uma injeção.
- Uma vez retirado do frigorífico, o frasco para injetáveis fechado pode ser mantido à temperatura ambiente durante um máximo de 7 dias. Após a conservação à temperatura ambiente, os frascos fechados podem voltar para o frigorífico. O tempo de conservação total fora da conservação no frio e à temperatura ambiente não deve exceder 7 dias.
- Elimine os frascos para injetáveis que foram mantidos à temperatura ambiente por mais de 7 dias ou que estiveram a temperaturas acima de 30°C.
- Manter a agulha de transferência, a agulha para injeção e seringa secas.

Inspecionar o medicamento e os seus materiais:

- Reúna todos os materiais indicados abaixo para preparar e administrar a sua injeção.
- **Verifique** a data de validade na embalagem exterior, no rótulo do frasco para injetáveis e nos materiais indicados abaixo. **Não utilizar** se o prazo de validade estiver expirado.
- **Não utilize** o frasco se:
 - o medicamento está turvo, fosco ou com cor.
 - o medicamento contém partículas.
 - faltar a tampa que cobre a rolha.
- Inspeccione os materiais para detetar danos. **Não utilize** se parecerem danificados ou se tiverem caído.
- Coloque os materiais numa superfície de trabalho plana limpa e bem iluminada.

INCLUÍDO NA
EMBALAGEM:

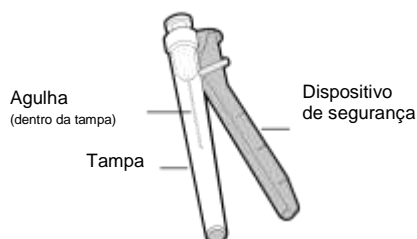
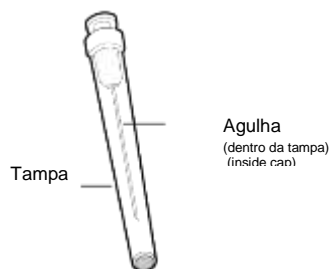
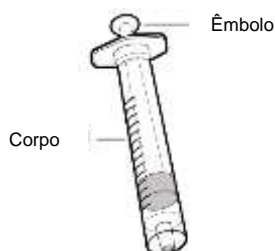
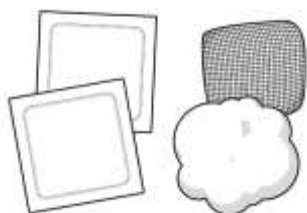


- **Frasco para injetáveis com o medicamento**



- **Instruções de Utilização de Hemlibra**

NÃO INCLUÍDO NA EMBALAGEM:



- **Toalhete com álcool**

Nota: Se necessitar de utilizar mais do que 1 frasco para injetáveis para injetar a dose prescrita, tem que utilizar um toalhete com álcool novo para cada frasco.

- **Gaze**
- **Algodão**

- **Seringa**

Nota: Para uma quantidade a injetar até 1 ml utilize uma **seringa de 1 ml**.

Para uma quantidade a injetar entre 1 ml e 2 ml utilize uma **seringa de 2 ml ou 3 ml**.

- **Agulha de transferência 18G com filtro de 5 micrómetros**

Nota: Se necessitar de utilizar mais do que 1 frasco para injetáveis para injetar a dose prescrita, tem que utilizar uma agulha de transferência nova para cada frasco.

Não utilize a agulha de transferência para injetar o medicamento.

- **Agulha para injeção 26G com dispositivo de segurança**

Não utilize a agulha para injeção para retirar o medicamento do frasco para injetáveis.

- **Recipiente para eliminação de objetos cortantes**

Prepare-se:

- Antes de utilizar, permita que o(s) frasco(s) para injetáveis atinja(m) a temperatura ambiente durante cerca de 15 minutos numa superfície plana limpa, longe da luz solar direta.
- Não tente aquecer o frasco para injetáveis de outra forma.
- **Lave as suas mãos** bem com sabão e água.

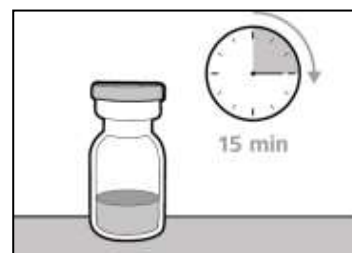
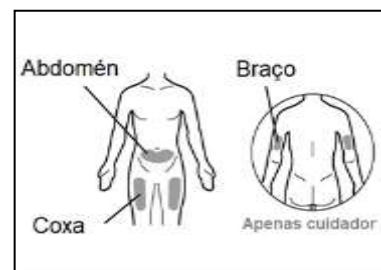


Figura A

Selecionar e preparar o local de injeção:

- Limpe a área do local de injeção escolhido utilizando um toalhete com álcool.
- Deixe a pele secar durante cerca de 10 segundos. Não toque, ventile ou sopre na área limpa antes da sua injeção.



Para a injeção, pode usar a sua:

- Coxa (frente e meio).
- Área da barriga (abdómen), com exceção de 5 cm em torno do umbigo.
- Área externa do braço (somente se for um cuidador a administrar a injeção).
- Deve utilizar um local de injeção diferente para cada injeção, a pelo menos 2,5 cm da área utilizada na sua injeção anterior.
- Não injete em áreas que possam ser irritadas por um cinto ou cinta. Não injete em sinais, cicatrizes, hematomas ou áreas onde a pele está mole, vermelha, dura ou gretada.

Figura B

Preparar a seringa para injeção:

- Não toque nas agulhas expostas nem as coloque sobre uma superfície uma vez que a tampa tenha sido removida.
- Assim que a seringa tenha sido cheia com o medicamento, a injeção deve ser administrada imediatamente.
- Assim que a tampa da agulha para injeção tenha sido removida, o medicamento na seringa deve ser injetado sob a pele dentro de 5 minutos. Não utilize a seringa se a agulha tocar em qualquer superfície.
- **Deite fora o(s) frasco(s) para injetáveis usado(s), as agulhas, as tampas do frasco para injetáveis ou das agulhas e as seringas usadas num recipiente para eliminação de objetos**

cortantes.

Informação importante após a injeção:

- Não esfregue o local da injeção após injeção.
- **Caso veja gotas de sangue no local da injeção, pode pressionar uma bola de algodão estéril ou gaze no local da injeção durante pelo menos 10 segundos, até a hemorragia parar.**
- Se tiver hematomas (pequena área de hemorragia sob a pele), também pode aplicar gelo pressionando suavemente o local. Se a hemorragia não parar, contacte o seu médico.

Eliminação do medicamento e materiais:

Importante: Manter sempre o recipiente para eliminação de objetos cortantes fora do alcance das crianças.

- Coloque as suas agulhas e seringas usadas num recipiente para eliminação de objetos cortantes imediatamente após a utilização. Não deite fora quaisquer agulhas e seringas soltas no lixo doméstico.
- Caso não possua um recipiente para eliminação de objetos cortantes, pode usar um recipiente doméstico que:
 - seja feito de plástico resistente.
 - possa ser fechado com uma tampa de fecho justo e resistente à perfuração, que impeça que os objetos cortantes possam sair.
 - se mantenha na vertical e estável durante a utilização.
 - seja resistente a ruturas.
 - esteja rotulado corretamente para alertar sobre os resíduos perigosos dentro do recipiente.
- Quando o seu recipiente para eliminação de objetos cortantes estiver quase cheio, será necessário seguir as orientações locais para a eliminação correta do seu recipiente para eliminação de objetos cortantes.
- Não deite fora qualquer recipiente para eliminação de objetos cortantes usado no lixo doméstico, a menos que as orientações locais o permitam. Não recicle o seu recipiente para eliminação de objetos cortantes usado.

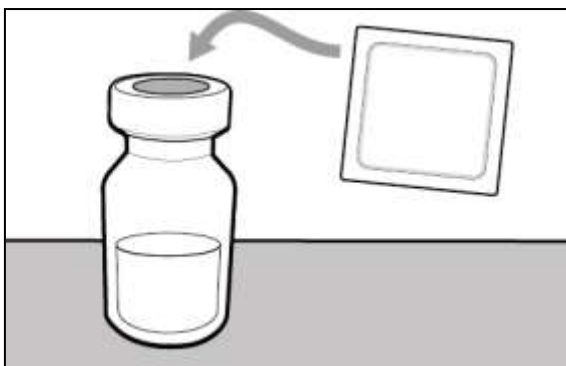
1. PREPARAÇÃO

Passo 1. Retire a tampa do frasco para injetáveis e limpe a parte superior



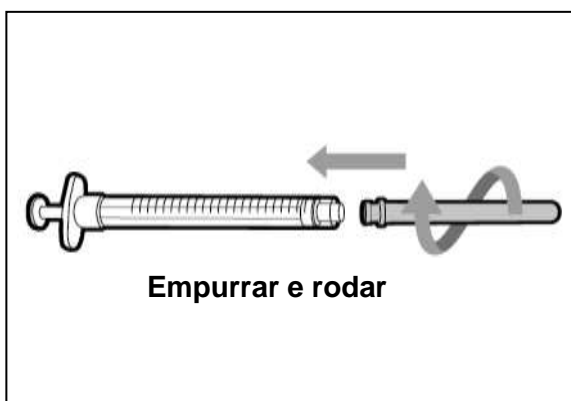
- Tire a tampa do(s) frasco(s) para injetáveis.

- Deite fora a(s) tampa(s) do(s) frasco(s) no recipiente para eliminação de objetos cortantes.

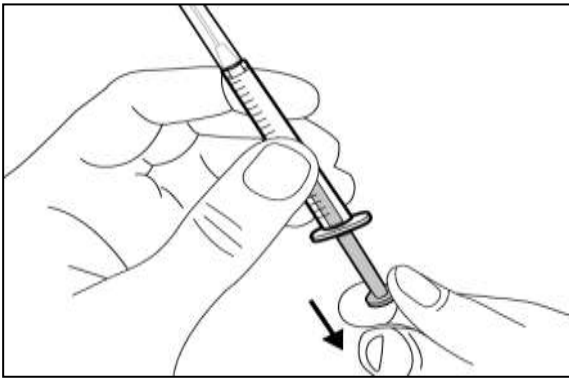


- Limpe a parte superior do selo do(s) frasco(s) para injetáveis com um toalhete com álcool.

Passo 2. Encaixe a agulha de transferência com filtro na seringa

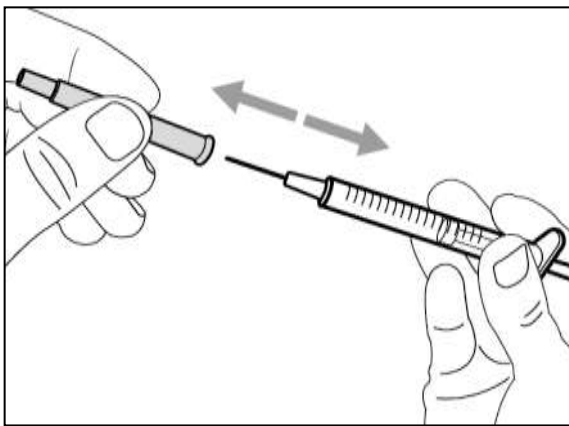


- **Empurre e rode a agulha de transferência com filtro no sentido dos ponteiros do relógio** na direção da seringa até que esteja totalmente encaixada.



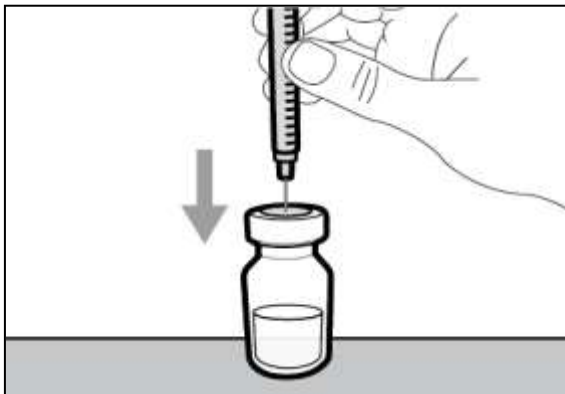
- Puxe o êmbolo lentamente para trás e deixe entrar ar na seringa na mesma quantidade que a dose prescrita.

Passo 3. Retire a tampa da agulha de transferência

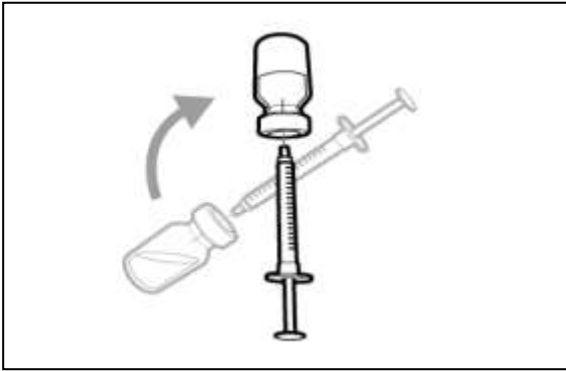


- Segure a seringa pelo corpo com a agulha de transferência a apontar para cima.
- Puxe cuidadosamente a tampa da agulha de transferência verticalmente e afastada do seu corpo. **Não deite a tampa fora. Coloque a tampa da agulha de transferência sobre uma superfície limpa e plana.** Terá que voltar a colocar a tampa na agulha de transferência após transferir o medicamento.
- **Não toque** na ponta da agulha nem a coloque sobre nenhuma superfície após a tampa da agulha ter sido removida

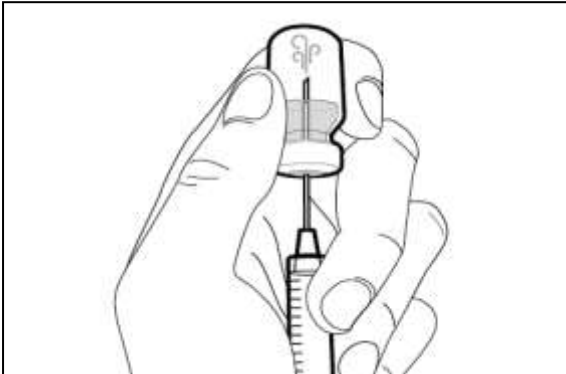
Passo 4. Injete ar no frasco para injetáveis



- Mantenha o frasco para injetáveis na superfície de trabalho plana e insira a agulha de transferência e a seringa para baixo no centro da rolha do frasco para injetáveis.

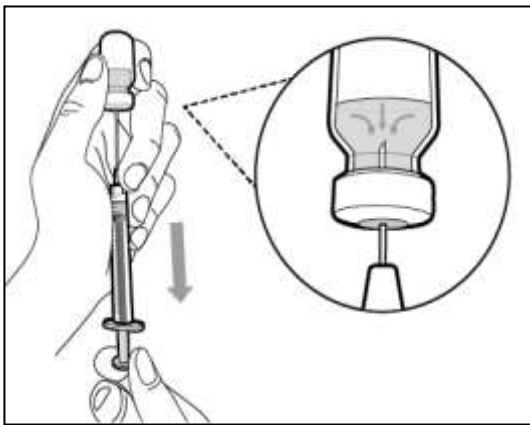


- Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e vire o frasco ao contrário.



- Com a agulha a apontar para cima, empurre o êmbolo para injetar o ar da seringa **por cima do medicamento**.
- Continue a fazer pressão no êmbolo da seringa com o dedo.
- **Não** injete ar no medicamento, sob o risco de criar bolhas de ar ou espuma no medicamento.

Passo 5. Transfira o medicamento para a seringa

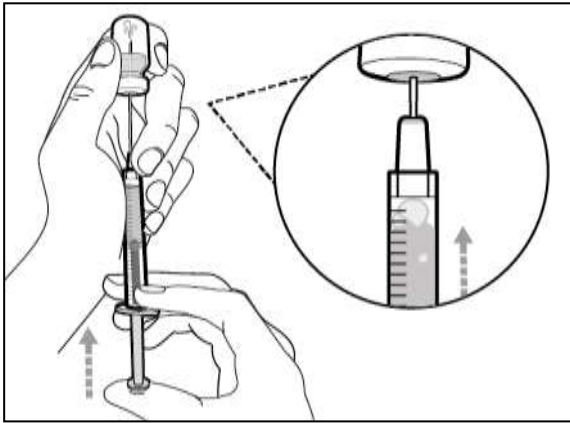


- Deslize a ponta da agulha para baixo de forma a ficar **dentro do medicamento**.
- Puxe **lentamente** o êmbolo para prevenir bolhas de ar/espuma.
- Encha a seringa com uma quantidade de medicamento superior à necessária para a dose prescrita.

Tenha cuidado para não puxar o êmbolo para fora da seringa.

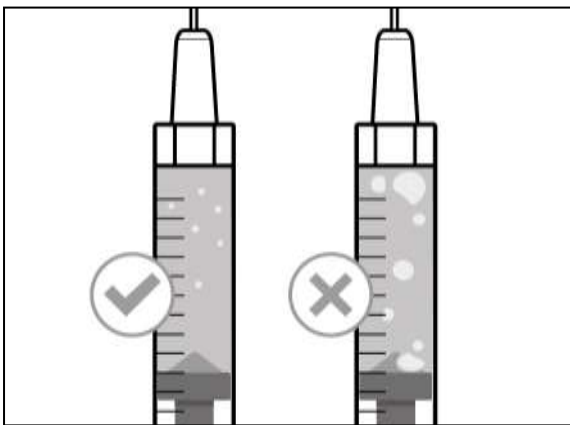
Importante: Se a dose prescrita é maior do que a quantidade de medicamento no frasco para injetáveis, **retire todo o medicamento** e siga para a secção “**Combinar frascos para injetáveis**”

Passo 6. Remova bolhas de ar



- Mantenha a agulha no frasco e **verifique se existem bolhas de ar grandes na seringa**. A existência de uma bolha de ar grande pode reduzir a dose recebida.

- **Retire as bolhas de ar grandes** tocando ligeiramente no corpo da seringa com os seus dedos até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Mova a ponta da agulha de modo a ficar por **cima do medicamento** e empurre lentamente o êmbolo para cima para empurrar as bolhas de ar para fora da seringa.



- Se a quantidade de medicamento na seringa estiver agora ao nível ou abaixo da dose prescrita, mova a ponta da agulha de modo a ficar **dentro do medicamento** e **puxe** lentamente o êmbolo até que tenha uma quantidade de medicamento superior à necessária para a sua **dose prescrita**.

- Tenha cuidado para não puxar o êmbolo para fora da seringa.

- Repita os passos acima até que tenha retirado as bolhas de ar maiores.

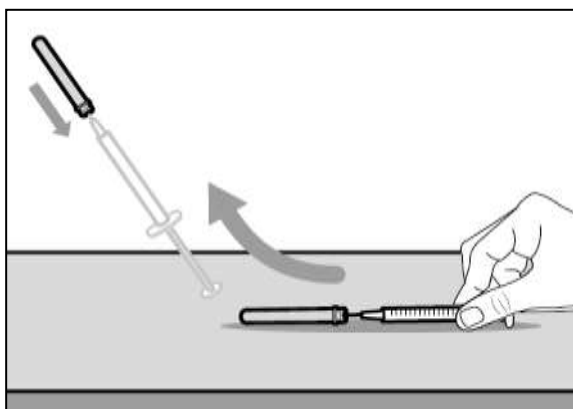
Nota: Confirme que tem medicamento suficiente na seringa para completar a sua dose antes de avançar para o próximo passo. Caso não consiga retirar todo o medicamento, vire o frasco para cima para retirar a quantidade restante.



Não utilize a agulha de transferência para injetar medicamento, pois isso pode causar dor e hemorragia

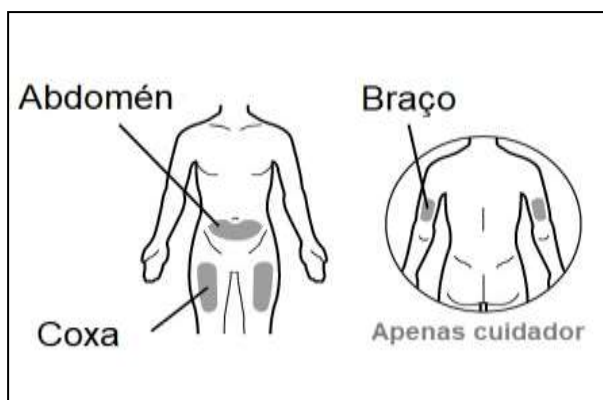
2. INJEÇÃO

Passo 7. Recoloque a tampa na agulha de transferência



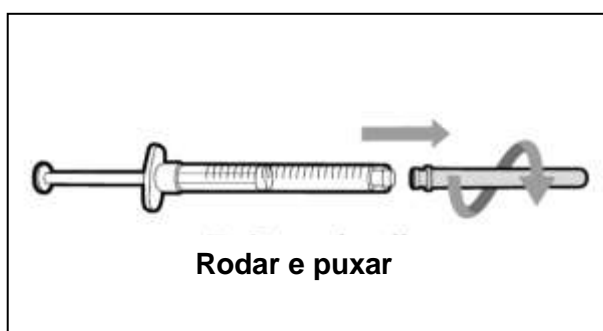
- Retire a seringa e a agulha de transferência do frasco.
- **Com uma mão, introduza** a agulha de transferência na tampa e **levante-a** para tapar a agulha.
- Assim que a agulha estiver tapada, empurre a tampa da agulha de transferência na direção da seringa para a encaixar totalmente com **uma mão** de forma a evitar magoar-se acidentalmente com a agulha.

Passo 8. Limpe o local de injeção



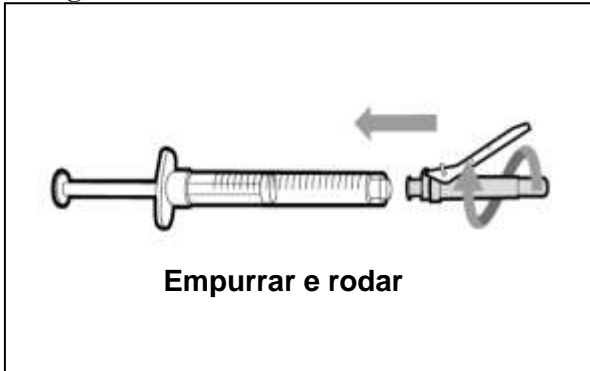
- Selecione e **limpe** o seu local de injeção com um toalhete com álcool.

Passo 9. Retire a agulha de transferência



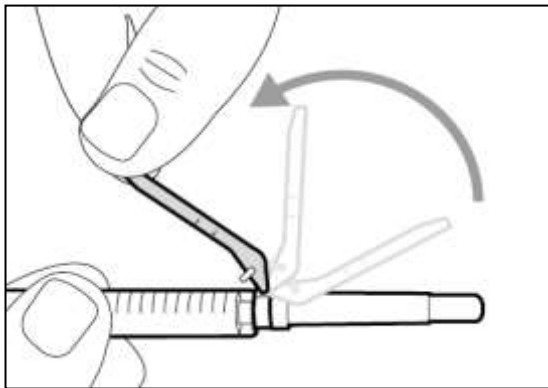
- Retire a agulha de transferência da seringa rodando-a contra o sentido dos ponteiros do relógio e puxando cuidadosamente.
- Deite fora a agulha de transferência usada num recipiente para eliminação de objetos cortantes.

Passo 10. Encaixe a agulha para injeção na seringa



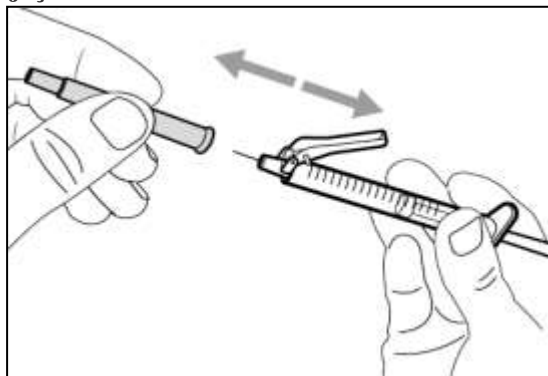
- Empurre e rode a agulha para injeção no sentido dos ponteiros do relógio até que esteja totalmente encaixada.

Passo 11. Afaste a proteção de segurança



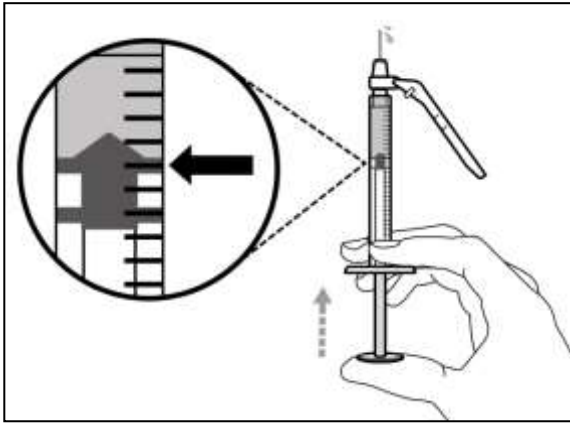
- Afaste a proteção de segurança da agulha **em direção** ao corpo da seringa.

Passo 12. Retire a tampa da agulha para injeção



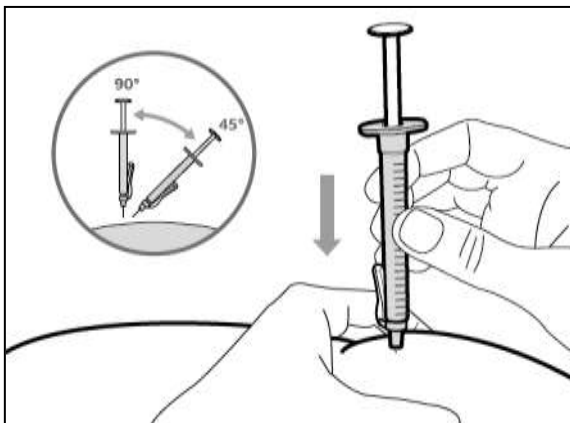
- Puxe **cuidadosamente** a tampa da agulha para injeção, afastando-a da seringa.
- Deite fora a tampa no recipiente para eliminação de objetos cortantes.
- **Não toque** na ponta da agulha nem permita que esta toque em qualquer superfície.
- Após a remoção da tampa da agulha para injeção, o medicamento na seringa deve ser injetado dentro de 5 minutos.

Passo 13. Ajuste o êmbolo para a dose prescrita



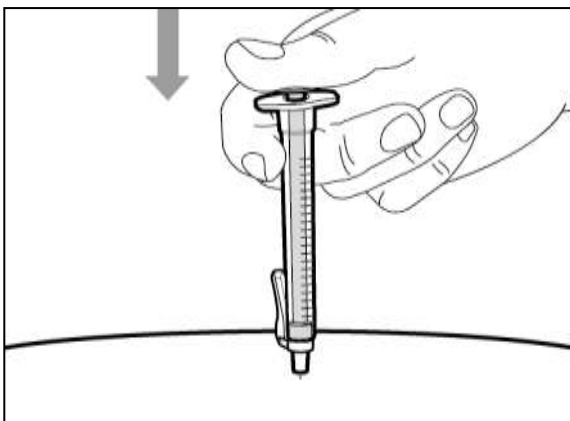
- Segure a seringa com a agulha a apontar para cima e empurre lentamente o êmbolo até à dose prescrita.
- **Confirme a sua dose**, certifique-se de que o bordo superior do êmbolo está alinhado com a marca da sua dose prescrita na seringa.

Passo 14. Injeção subcutânea (sob a pele)



- Faça uma prega de pele no local de injeção selecionado e insira totalmente a agulha num **ângulo de 45° a 90°** com uma ação rápida e firme. **Não** segure nem empurre o êmbolo enquanto estiver a inserir a agulha.
- Mantenha a posição da seringa e solte a prega de pele no local de injeção.

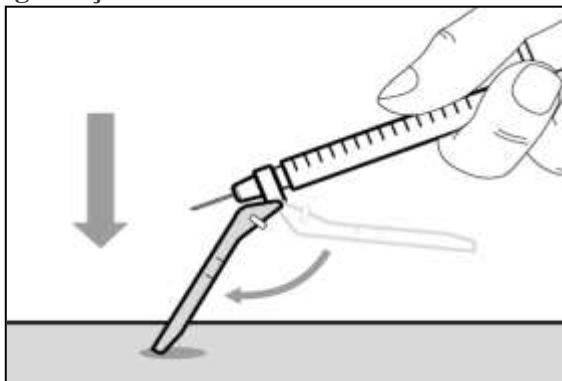
Passo 15. Injete o medicamento



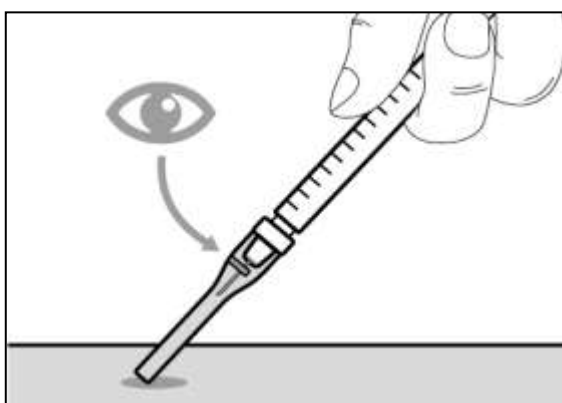
- Injete lentamente todo o medicamento empurrando lentamente o êmbolo para baixo.
- Retire a agulha e a seringa do local de injeção no mesmo ângulo em que foi inserida.

3. ELIMINAÇÃO

Passo 16. Tape a agulha com a proteção de segurança

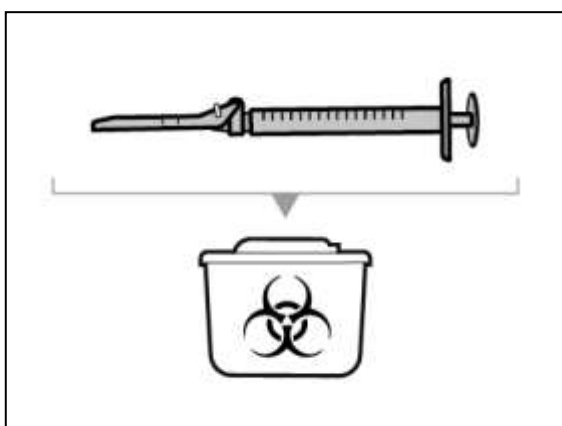


- Mova a proteção de segurança 90° para a frente, afastando-a do corpo da seringa
- **Segurando a seringa com uma mão, pressione a proteção de segurança** contra uma superfície plana com um movimento rápido e firme até ouvir um “clique”.



- Se não ouvir o clique, verifique se a agulha está totalmente coberta pela proteção de segurança.
- Mantenha os seus dedos atrás da proteção de segurança e sempre afastados da agulha.
- **Não** desencaixe a agulha para injeção

Passo 17. Elimine a seringa e a agulha

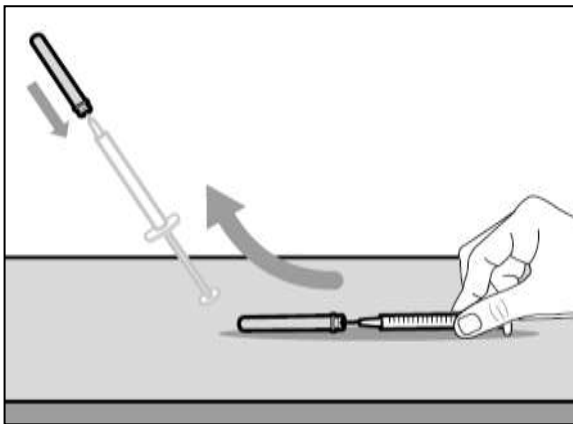


- Coloque as **suas** agulhas e seringas usadas num recipiente para eliminação de objetos cortantes logo após a utilização. Para mais informação consulte a secção “Eliminação do medicamento e materiais”.
- **Não** tente retirar a agulha para injeção usada da seringa usada.
- **Não volte** a tapar a agulha para injeção com a tampa.
- **Importante:** Mantenha o recipiente para eliminação de objetos cortantes fora do alcance das crianças.
- Deite fora quaisquer tampas, frasco(s) para injetáveis, agulhas e seringas usados num recipiente para eliminação de objetos cortantes.

Combinar frascos para injetáveis

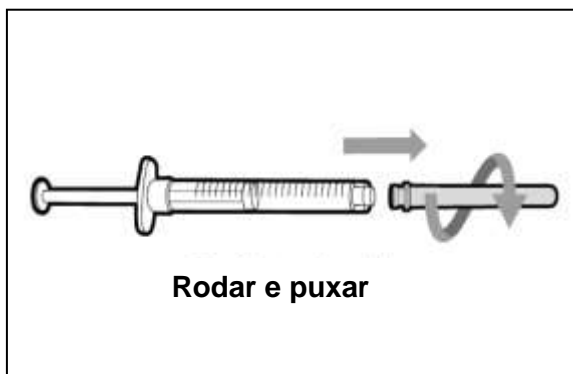
Se precisar de utilizar mais do que 1 frasco para injetáveis para obter a dose prescrita, siga estas etapas após ter retirado o medicamento do primeiro frasco para injetáveis:

Passo A. Recoloque a tampa na agulha de transferência



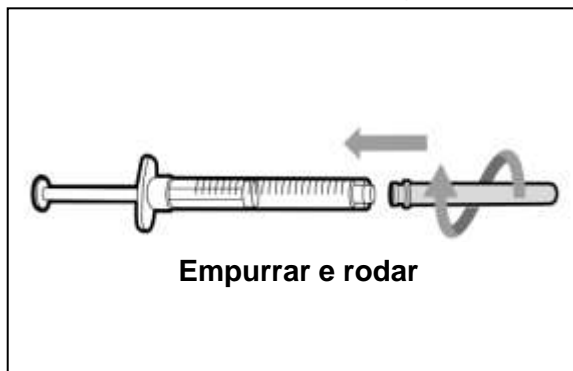
- Retire a seringa e a agulha de transferência do primeiro frasco para injetáveis.
- **Com uma mão, introduza** a agulha de transferência na tampa e **levante-a** para tapar a agulha.
- Assim que a agulha estiver tapada, empurre a tampa da agulha de transferência na direção da seringa para a encaixar totalmente com **uma mão** de forma a evitar magoar-se acidentalmente com a agulha.

Passo B. Retire a agulha de transferência



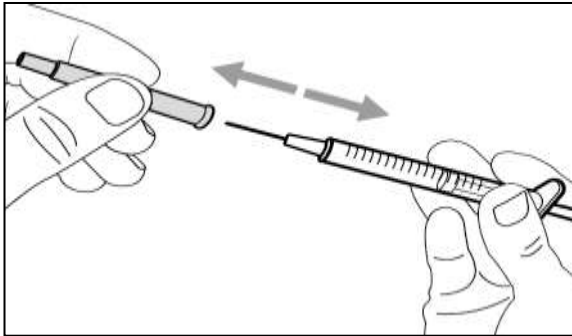
- Retire a agulha de transferência da seringa rodando-a contra o sentido dos ponteiros do relógio e puxando cuidadosamente.
- Deite fora a agulha de transferência usada num recipiente para eliminação de objetos cortantes.

Passo C. Encaixe uma nova agulha de transferência com filtro na seringa



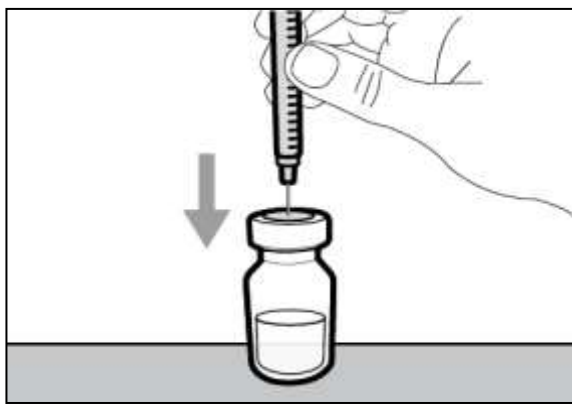
- **Nota: Tem que utilizar uma agulha de transferência com filtro nova cada vez que retirar medicamento de um novo frasco para injetáveis.**
- Empurre e rode uma **nova** agulha de transferência no sentido dos ponteiros do relógio até que esteja totalmente encaixada.
- Puxe o êmbolo lentamente e deixe entrar ar na seringa.

Passo D. Retire a tampa da agulha de transferência

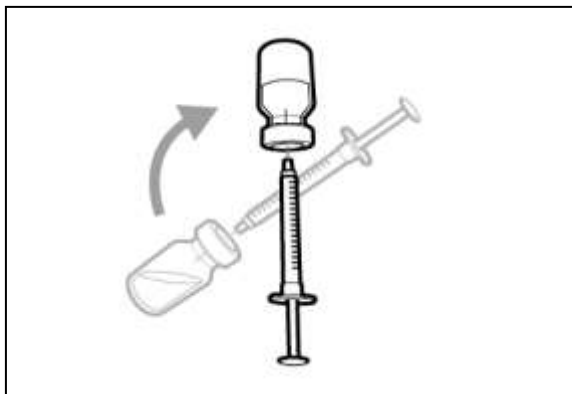


- Segure a seringa pelo corpo com a agulha de transferência a apontar para cima.
- Puxe cuidadosamente a tampa da agulha de transferência verticalmente e afastada do seu corpo. **Não deite a tampa fora.** Terá de voltar a colocar a tampa na agulha.
- **Não toque** na ponta da agulha

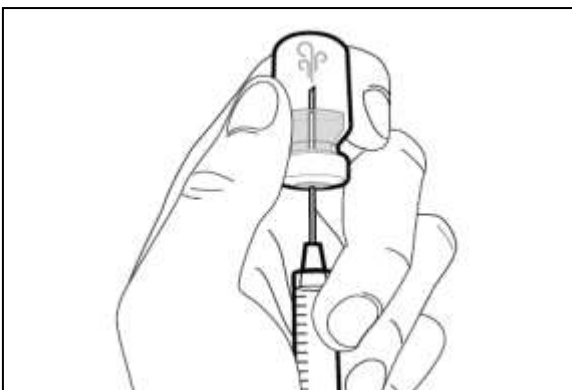
Passo E. Injete ar no frasco para injetáveis



- Com o novo frasco para injetáveis na superfície de trabalho plana, insira a agulha de transferência e a seringa para baixo no **centro** da rolha do frasco para injetáveis.

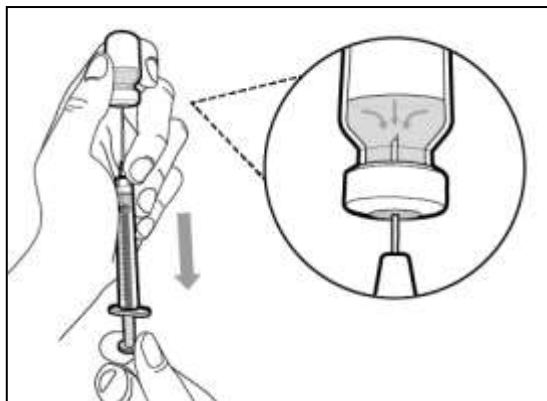


- Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e vire o frasco para injetáveis ao contrário.



- Com a agulha a apontar para cima, empurre o êmbolo para injetar o ar da seringa **por cima do medicamento.**
- Continue a fazer pressão no êmbolo da seringa com o dedo.
- **Não** injete ar no medicamento, sob o risco de criar bolhas de ar ou espuma no medicamento.

Passo F. Transfira o medicamento para a seringa



- Deslize a ponta da agulha para baixo de forma a ficar **dentro do medicamento**.
- Puxe lentamente o êmbolo, para prevenir bolhas de ar/espuma. Encha a seringa com uma quantidade de medicamento superior à necessária para a dose prescrita.
- Tenha cuidado para não puxar o êmbolo para fora da seringa

Nota: Confirme que tem medicamento suficiente na seringa para completar a sua dose antes de avançar para o próximo passo. Caso não consiga retirar todo o medicamento, vire o frasco para injetáveis para cima para retirar a quantidade restante.



Não utilize a agulha de transferência para injetar medicamento, pois isso pode causar lesões, como dor e hemorragia

Repita os passos A a F com cada frasco para injetáveis adicional até ter mais do que a dose prescrita. Uma vez concluído, mantenha a agulha de transferência inserida no frasco para injetáveis e volte ao Passo 6. Continue com as etapas restantes.