

Guia para profissionais da saúde

**Emicizumabe
Injeção subcutânea**

Guia para profissionais da
saúde para garantir o uso
seguro de emicizumabe no
tratamento da hemofilia A



Este material fornece aos profissionais da saúde recomendações para **minimizar ou prevenir** importantes riscos do produto.

Consulte a bula de emicizumabe para obter mais informações sobre possíveis eventos adversos.



O QUE É EMICIZUMABE?

Medicamento

- ▶ Emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina G4 (IgG4) monoclonal humanizado, com estrutura de anticorpo biespecífico, que liga o fator IXa ao fator X, produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de *hamster* chinês (CHO).
Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágico, código ATC: B02BX06

Mecanismo de ação

- ▶ Emicizumabe liga o fator IX ativado ao fator X, e isso restaura a função faltante do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia efetiva.
- ▶ Emicizumabe não tem relação estrutural nem homologia sequencial com o fator VIII e, como tal, não induz nem reforça o desenvolvimento de inibidores diretos para o fator VIII.

Farmacodinâmica



- ▶ A terapia profilática com emicizumabe encurta o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e aumenta a atividade de fator VIII avaliada (ao utilizar um ensaio cromogênico que possui fatores de coagulação humanos). Esses dois marcadores farmacodinâmicos não refletem o verdadeiro efeito hemostático de emicizumabe *in vivo* (o TTPa é excessivamente encurtado, e a atividade de fator VIII pode ser superestimada), mas fornecem uma indicação relativa do efeito pró-coagulante de emicizumabe.

Indicações terapêuticas



- ▶ Emicizumabe é indicado para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII).
- ▶ Emicizumabe pode ser utilizado por todas as faixas etárias.

Modo de administração



- ▶ Consulte a bula do produto para instruções completas e informações adicionais.
- ▶ Emicizumabe destina-se exclusivamente a uso subcutâneo.

- ▶ Emicizumabe deve ser administrado por meio de técnica de assepsia apropriada.



**ANTES DA PRESCRIÇÃO DO PRODUTO,
POR FAVOR, LEIA ESTAS INFORMAÇÕES
ATENTAMENTE**

Cartão do Paciente e Guia do paciente/ cuidador

PACIENTE

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____

TELEFONE: _____

TIPO SANGÜÍNEO: _____

DIAGNÓSTICO: _____

MEDICAMENTO(S) CONCOMITANTE(S): _____

CONTATO DE EMERGÊNCIA: _____

ANOTAÇÕES/ OUTRAS INFORMAÇÕES: _____

CARTÃO DO PACIENTE

EM CASO DE EMERGÊNCIA:

- ▶ Entre em contato com a instituição de saúde/ hemocentro para atendimento imediato.
- ▶ Se houver alguma dúvida relacionada à hemofilia A ou ao seu tratamento atual, por favor, entre em contato com a equipe de saúde.

INSTITUIÇÃO/ HEMOCENTRO

NOME: _____

TELEFONE: _____

E-MAIL: _____

- ▶ Todos os pacientes em tratamento com emicizumabe devem receber o Cartão do Paciente e o Guia do Paciente/ Cuidador fornecidos pelo(a) médico(a) ou outro(a) profissional da saúde. Esse Cartão do Paciente é para acompanhar o(a) paciente todo o tempo. Esses materiais são para educar os pacientes e seus cuidadores sobre os riscos importantes, como mitigá-los e a

necessidade de reportar quaisquer sinais ou sintomas desses potenciais eventos adversos aos seus médicos e demais profissionais da saúde imediatamente.



- ▶ Médicos e demais profissionais da saúde devem aconselhar seus pacientes a manter consigo o Cartão do Paciente todo o tempo e a mostrá-lo a qualquer profissional da saúde que possa tratá-los. Isso inclui médico(a), farmacêutico(a), enfermeiro(a), dentista, pessoal de laboratório e demais membros da equipe multidisciplinar, não apenas especialistas que prescrevam emicizumabe.
- ▶ Para obter cópias do Cartão do Paciente e do Guia do Paciente/ Cuidador, por favor, entre em contato com o Serviço de Informações Roche, por meio do 0800 77 20 292, de segunda-feira a sexta-feira, das 8 h às 17 h, ou pelo *e-mail* brasil.faleconosco@roche.com ou obtenha nos sites da Roche Brasil (www.roche.com.br) e Diálogo Roche (www.dialogoroche.com.br).



INFORMAÇÕES IMPORTANTES DE SEGURANÇA

Importantes riscos identificados associados ao uso de emicizumabe e como mitigá-los:

Microangiopatia trombótica [associada a emicizumabe e ao concentrado de complexo protrombínico ativado – CCPa (Feiba®)]

- ▶ Foram relatados casos de microangiopatia trombótica (MAT) em um estudo clínico que incluiu pacientes que recebiam a profilaxia com emicizumabe quando foram aplicadas doses cumulativas de concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) e superiores a 100 U/kg em até 24 horas.

IMPORTANTE! Consulte a bula do produto para obter mais informações.



- ▶ Pacientes que recebem profilaxia com emicizumabe devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de MAT quando recebem CCPa.

Tromboembolismo (TE) (associado a emicizumabe e CCPa)

- ▶ Foram relatados eventos trombóticos em um estudo clínico com pacientes que recebiam a profilaxia com emicizumabe quando doses cumulativas superiores a 100 U/kg em até 24 horas de CCPa foram aplicadas.



IMPORTANTE! Consulte a bula do produto para obter mais informações.

- ▶ Pacientes que recebem profilaxia com emicizumabe devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de TE quando recebem CCPa.

Interferência em exame laboratorial de coagulação

- ▶ Emicizumabe restaura a atividade perdida do cofator tenase do fator VIII ativado (FVIIIa). Exames laboratoriais de coagulação baseados em coagulação intrínseca (por exemplo, TTPa) medem o tempo total de coagulação, e isso inclui o tempo necessário para ativação de FVIII para FVIIIa pela trombina. Esses exames baseados na via intrínseca fornecerão tempos de coagulação evidentemente encurtados com emicizumabe, que não precisa de ativação pela trombina. O tempo de coagulação intrínseca excessivamente encurtado vai então afetar todos os ensaios de fator único baseados em TTPa, como o ensaio de atividade de FVIII em um estágio. No entanto, ensaios de



fator único que utilizam métodos cromogênicos ou de base imunológica não são afetados por emicizumabe e podem ser usados para monitorar parâmetros de coagulação durante o tratamento, com considerações específicas para ensaios de atividade cromogênica de FVIII, como descrito a seguir. Testes cromogênicos de atividade de fator VIII podem ser produzidos com proteínas de coagulação humanas ou bovinas. Ensaios que contêm fatores de coagulação humanos são responsivos a emicizumabe, mas podem superestimar o potencial hemostático clínico de emicizumabe. De forma inversa, os ensaios que contêm fatores de coagulação bovinos são insensíveis a emicizumabe (sem atividade medida) e podem ser utilizados para monitorar a atividade de fator VIII endógeno ou infundido ou para medir inibidores anti-FVIII. Emicizumabe permanece ativo na presença de inibidores do fator VIII e assim produzirá um resultado falso negativo em ensaios Bethesda baseados em coagulação para inibição funcional de fator VIII. Entretanto, um ensaio Bethesda cromogênico que aplica um teste cromogênico de fator VIII de base bovina, que é insensível a emicizumabe, pode ser utilizado.

- ▶ Em resumo, resultados dos exames laboratoriais baseados na via de coagulação intrínseca em pacientes tratados com emicizumabe não devem ser utilizados para monitorar sua atividade, determinar a dosagem para a reposição de fator ou anticoagulação ou medir títulos dos inibidores do fator VIII.



- ▶ **Resultados de coagulograma afetados e não afetados por emicizumabe**



Resultados afetados por emicizumabe

- ▶ Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)
- ▶ Ensaios Bethesda (baseados em coagulação) para títulos de inibidor de FVIII podem gerar um falso negativo
- ▶ Ensaios de fator único de um estágio baseados em TTPa (por exemplo, atividade de fator VIII)
- ▶ Resistência de proteína C ativada baseada em TTPa (RPCa)
- ▶ Tempo de coagulação ativada (TCa)



Resultados não afetados por emicizumabe

- ▶ Ensaios Bethesda (cromogênicos bovinos) para títulos de inibidor de FVIII de coagulação
- ▶ Tempo de trombina (TT)
- ▶ Ensaios de fator único de um estágio baseados em tempo de protrombina (TP)
- ▶ Ensaios de fator único de base cromogênica, exceto FVIII¹
- ▶ Ensaios de base imunológica (por exemplo, ELISA, métodos turbidimétricos)
- ▶ Testes genéticos de fatores de coagulação (por exemplo, *Fator V de Leiden*, *Protrombina 20210*)

¹Para considerações importantes relativas aos ensaios de atividade cromogênica de FVIII, vide seção de *Interações medicamentosas – Outras formas de interação*, da bula do produto.

Nota: caso um agente de *bypass* seja indicado ao paciente em uso de profilaxia com emicizumabe, veja a seguir orientações de dosagem sobre o uso de agentes de *bypass*.



Orientação sobre o uso de agentes de *bypass* em pacientes em uso de profilaxia com emicizumabe

- ▶ O tratamento com agentes de *bypass* deve ser descontinuado no dia anterior ao início da terapia com emicizumabe. A profilaxia com o FVIII pode ser continuada durante os primeiros 7 dias de tratamento com emicizumabe.
- ▶ Os médicos devem orientar a todos os pacientes e/ou cuidadores a dose exata e o esquema dos agentes de *bypass* a serem utilizados, se necessário, enquanto fazem uso da profilaxia com emicizumabe.
- ▶ Emicizumabe aumenta o potencial de coagulação dos pacientes. A dose necessária do agente de *bypass* pode, portanto, ser menor que a utilizada sem a profilaxia com emicizumabe. A dose e a duração do tratamento com agentes de *bypass* vão depender da localização e extensão do sangramento e da condição clínica do paciente.
- ▶ Para todos os agentes de coagulação (CCPa, rFVIIa, FVIII, etc), deve-se considerar a verificação de sangramentos antes da repetição de dose.
- ▶ Evite o uso de CCPa, a menos que não existam opções/alternativas de tratamento disponíveis.



- ▶ Se houver indicação do CCPa a paciente em uso de profilaxia com emicizumabe, a dose inicial não deve exceder 50 U/kg, e o monitoramento laboratorial é recomendado (e isso inclui, mas não se restringe ao monitoramento da função renal, a avaliações plaquetárias e à avaliação para trombose).
- ▶ Se a hemorragia não for controlada com a dose inicial de CCPa até 50 U/kg, devem ser administradas doses adicionais de CCPa sob orientação ou supervisão médica, tendo em consideração a monitorização laboratorial para o diagnóstico de MAT ou tromboembolismo e verificação de hemorragias antes da administração repetida. A dose total de CCPa não pode exceder 100U/kg em até 24 horas.

- ▶ Os médicos assistentes precisam ponderar cuidadosamente sobre o risco de MAT e tromboembolismo (TE) diante do risco de sangramento, ao considerarem um tratamento com CCPa acima da dose máxima de 100 U/kg em até 24 horas.

- ▶ Nos estudos clínicos, não foram observados casos de microangiopatia trombótica ou eventos trombóticos com o uso de FVII humano recombinante ativado (rFVIIa) isoladamente em pacientes em uso de profilaxia com emicizumabe. Porém, a menor dose esperada para atingir a hemostasia deve ser prescrita. Devido ao longo tempo de meia vida de Emicizumabe, a orientação de dosagem do agente de *bypass* deve ser seguida por, pelo menos, 6 meses após a descontinuação da profilaxia com emicizumabe.



- ▶ Consulte a bula para instruções completas e informações adicionais.
- ▶ A segurança e a eficácia de emicizumabe não foram formalmente avaliadas em ambiente cirúrgico. Se pacientes necessitam de agentes de *bypass* no momento pré-operatório, é recomendado seguir as doses de CCPa descritas anteriormente.

Quais informações adicionais importantes eu devo saber?

Resumo e informações de contato

- 
- ▶ Este material não contém todas as informações sobre emicizumabe; portanto, consulte a bula de emicizumabe antes de prescrever, preparar e administrar o produto.
 - ▶ Para obter mais informações sobre possíveis eventos adversos, por favor, consulte a bula do produto e/ ou entre em contato com o Departamento de Informações Médicas, por intermédio do 0800 7720 292. Se o paciente ou cuidador desejar ter mais informações, solicite que ele consulte o *site* www.roche.com.br ou entre em contato com o Serviço de Informações Roche, por meio do 0800 7720 289, de segunda-feira a sexta-feira, das 8 h às 17 h, ou pelo *e-mail* brasil.faleconosco@roche.com
 - ▶ Para reportar um evento adverso após o uso de medicamento Roche, entre em contato com o Serviço de Informações Roche (0800 7720 292), de segunda-feira a sexta-feira, das 8 h às 17 h, ou pelo brasil.faleconosco@roche.com

Profissionais da saúde que tratam pacientes participantes em centros podem também reportar eventos adversos observados para o sistema de farmacovigilância local, ou seja, para a Anvisa.

Profissionais da saúde também são estimulados a informar a Roche sobre qual teste laboratorial foi afetado ou não por emicizumabe, podendo ser contatado para discutir resultados de exames anormais.

Este material educacional atende às normas da Anvisa para implementação do Plano de Gerenciamento de Risco de Hemcibra® (emicizumabe), no tratamento de pacientes adultos e crianças com hemofilia A, profilaxia de rotina ou prevenção de sangramentos e tem por finalidade reduzir a ocorrência de riscos importantes.

Referência: 1. Bula Hemcibra® (emicizumabe).

Material de orientação para profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos e enfermeiros.

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Material de cunho estritamente científico, tem objetivo educacional e não tem a finalidade de condicionar a prescrição, uso, promoção, venda, recomendação, indicação ou endosso de nenhum produto Roche ou qualquer concessão de benefício à Roche.

Para reportar um evento adverso com medicamento Roche, entre em contato com o Serviço de Informações Roche através do 0800 7720 289.

M-BR-00004484 – agosto/ 2023

Para reportar eventos adversos, digitalize o código abaixo:



Serviço de Informações Roche
 0800•7720•292
www.roche.com.br