



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3058-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Abril de 2022

Referencia: 1-0047-2002-000072-22-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000072-22-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HEMLIBRA/EMICIZUMAB autorizada por el Certificado N° 58.908.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HEMLIBRA/EMICIZUMAB autorizada por el Certificado

N° 58.908 que constan como documentos: IF-2022-26112337-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-26113945-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.908, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-0047-2002-000072-22-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.26 12:10:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.26 12:10:35 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Hemlibra® 30 mg/1 ml, 60 mg/0,4 ml, 105 mg/0,7 ml y 150 mg/1 ml
Solución para inyección subcutánea
Emicizumab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene datos importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta cualquier reacción adversa mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Hemlibra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir tratamiento con Hemlibra
3. Cómo usar Hemlibra
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Hemlibra
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. QUÉ ES HEMLIBRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Hemlibra

Hemlibra contiene el principio activo “emicizumab”. Este pertenece a un grupo de medicamentos llamados “anticuerpos monoclonales”. Los anticuerpos monoclonales son un tipo de proteína que reconoce y se une a un objetivo en el cuerpo.

Para qué se utiliza Hemlibra

Hemlibra es un medicamento que puede usarse para tratar a los pacientes de todas las edades con:

- hemofilia A que han desarrollado inhibidores del factor VIII
- hemofilia A grave que no han desarrollado inhibidores del factor VIII (el nivel de factor VIII en sangre es menor de 1%).

La hemofilia A es una condición hereditaria causada por la falta de factor VIII, una sustancia esencial necesaria para que la sangre forme coágulos y para detener cualquier sangrado.

El medicamento previene el sangrado o reduce los episodios de sangrado en personas con esta condición.

Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar inhibidores del factor VIII (anticuerpos frente a factor VIII) impidiendo que el factor VIII de sustitución funcione.

Cómo funciona Hemlibra

Hemlibra restaura la función del factor VIII activado que falta, necesaria para una coagulación efectiva de la sangre. Su estructura es diferente del factor VIII, por tanto Hemlibra no se ve afectado por los inhibidores del factor VIII.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR HEMLIBRA

No use Hemlibra si:

- Si es alérgico a emicizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Hemlibra*).

Si no está seguro, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Hemlibra.

Precauciones y advertencias

Antes de comenzar a usar Hemlibra, es muy importante que consulte a su médico sobre el uso de los “agentes bypass” (medicamentos que ayudan a la coagulación de la sangre, pero funcionan de manera diferente al factor VIII). Esto se debe a que puede necesitar cambiar el tratamiento con agentes bypass mientras recibe Hemlibra. Son ejemplos de agentes bypass el concentrado de complejo de protrombina activada (CCPa) y el FVIIa recombinante (rFVIIa). Pueden ocurrir reacciones adversas graves y potencialmente mortales cuando se usa CCPa en pacientes que también reciben Hemlibra. Reacciones adversas potencialmente graves con el uso de CCPa mientras recibe Hemlibra:

- **Dstrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica) -** Se trata de una afección grave y potencialmente mortal.
 - Cuando una persona presenta esta afección, el recubrimiento de los vasos sanguíneos puede sufrir daños y pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. En algunos casos, esto puede provocar daños en los riñones u otros órganos.

- Debe tener precaución si tiene alto riesgo de tener esta afección (ha tenido esta afección en el pasado, o un miembro de su familia lo ha padecido), o si está tomando medicamentos que puedan aumentar el riesgo de desarrollar esta afección, como ciclosporina, quinina y tacrolimus.
- Es importante conocer los síntomas de la microangiopatía trombótica por si desarrolla la afección (véase Sección 4. Posibles reacciones adversas para consultar una lista de los síntomas).

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte con su médico inmediatamente si usted o su cuidador notan algún síntoma de microangiopatía trombótica.

- **Coágulos de sangre (tromboembolismo)**

- En casos infrecuentes, un coágulo de sangre puede formarse dentro de los vasos sanguíneos y bloquearlos, y podría resultar potencialmente mortal.
- Es importante conocer los síntomas de tales coágulos internos de la sangre por si se forman (véase Sección 4. Posibles reacciones adversas para consultar una lista de los síntomas).

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte con su médico inmediatamente si usted o su cuidador notan algún síntoma de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.

Niños menores de 1 año de edad

En los niños menores de 1 año de edad el sistema sanguíneo aún se está desarrollando. Si su niño es menor de un año, su médico podría prescribirle Hemlibra solamente después de haber valorado cuidadosamente los beneficios esperados y los riesgos de usar Hemlibra.

Otros medicamentos y Hemlibra

Infórmele a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- **Uso de un agente bypass mientras recibe Hemlibra**
 - **Antes de empezar a usar Hemlibra, consulte con su médico y siga atentamente sus instrucciones acerca de cuándo usar un agente bypass y la dosis y pauta que debe seguir.** Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de la sangre. Por lo tanto, la dosis del agente bypass necesario podría ser inferior a la dosis que usaba antes de iniciar Hemlibra.
 - Use CCPa sólo si no puede usar otro tratamiento. Si hace falta CCPa, consulte con su médico si cree que necesita más de 50 unidades/kg de CCPa en total. Para más información acerca del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra, véase en la Sección 2. Reacciones adversas potencialmente graves con el uso de CCPa mientras recibe Hemlibra.
 - A pesar de la limitada experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos con CCPa o rFVIIa en pacientes tratados con Hemlibra, debe saber que podrían presentarse

episodios trombóticos usando antifibrinolíticos administrados intravenosamente en combinación con CCPa o rFVIIa.

Pruebas analíticas

Consulte con su médico si utiliza Hemlibra antes de realizarse pruebas de laboratorio para medir la capacidad de coagulación de la sangre. Esto se debe a que la presencia de Hemlibra en la sangre podría interferir con alguno de estos análisis de laboratorio y dar resultados inexactos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- Debe usar un método de control de la natalidad (anticonceptivo) efectivo durante el tratamiento con Hemlibra y durante los 6 meses posteriores a la última inyección de Hemlibra.
- Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico antes de usar este medicamento. Su médico sopesará el beneficio de que usted reciba Hemlibra frente al riesgo para su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

3. CÓMO USAR HEMLIBRA

Hemlibra se suministra en viales no reutilizables en forma de solución lista para usar que no es necesario diluir.

Un médico calificado para tratar a pacientes con hemofilia le enseñará a usar el tratamiento con Hemlibra. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Si tiene alguna duda, consulte con su médico nuevamente.

Mantener un registro

Cada vez que use Hemlibra, registre el nombre y el número de lote del medicamento.

Cuánto Hemlibra usar

La dosis de Hemlibra depende de su peso y su médico calculará la cantidad (en mg) y la correspondiente cantidad de la solución de Hemlibra (en ml) que debe inyectarse:

- Régimen de dosis de carga, semanas 1 a 4: la dosis es de 3 miligramos por cada 1 kilogramo de peso, inyectados una vez por semana.

- Régimen de dosis de mantenimiento, semana 5 y posteriores: la dosis es bien de 1,5 miligramos por cada 1 kilogramo de peso, inyectados una vez por semana; 3 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados cada dos semanas; o 6 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados cada cuatro semanas.

La decisión de usar la dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/kg cada cuatro semanas, debe consultarla con su médico, y cuando corresponda, con su cuidador.

No deben combinarse concentraciones diferentes de Hemlibra (30 mg/ml y 150 mg/ml) en una sola inyección para llegar al volumen total a administrar.

En cada inyección no se debe administrar una cantidad superior a 2 ml de solución de Hemlibra.

Cómo se administra Hemlibra

Si usted o su cuidador administran una inyección de Hemlibra, debe leer atentamente y seguir las "Instrucciones de uso" detalladas a continuación como parte de esta Información para el Paciente.

- Hemlibra se administra en una inyección bajo la piel (vía subcutánea).
- El médico o enfermero le enseñará a usted cómo inyectar Hemlibra.
- Una vez que usted haya recibido la formación, podrá inyectarse el medicamento en casa, solo o con la ayuda de un cuidador.
- Para introducir correctamente la aguja bajo la piel, forme un pliegue de piel suelta en el lugar de inyección limpio con la mano libre. Es importante formar el pliegue de piel para garantizar que se inyecta debajo de la piel (en el tejido adiposo), y no a más profundidad (en el músculo). La inyección en un músculo podría generar molestia.
- Prepare y administre la inyección en condiciones de limpieza y sin gérmenes utilizando una "técnica aséptica". El médico o enfermero le dará más información al respecto.

Dónde inyectar Hemlibra

- El médico le enseñará a usted en qué regiones del cuerpo es adecuado inyectar Hemlibra.
- Los lugares recomendados para aplicar la inyección son: la parte frontal de la cintura (el abdomen inferior), la parte superior externa del brazo o la parte frontal de los muslos. Use solamente los lugares recomendados para la inyección.
- Para cada inyección, use un área diferente del cuerpo a la que usó la última vez.
- No administre inyecciones en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida o dura.
- Cuando use Hemlibra, los otros medicamentos inyectados bajo la piel se deberán administrar en una región diferente.

Uso de jeringas y agujas

- Para extraer la solución de Hemlibra del vial, introducirla en la jeringa e inyectarla bajo la piel hacen falta una jeringa, una aguja de transferencia con y una aguja para inyección.
- Las jeringas, agujas de transferencia con filtro y agujas de inyección no se incluyen en el envase del producto. Para obtener más información, véase en la Sección 6. Qué necesita para la administración de Hemlibra que no está incluido en el envase.
- Asegúrese de usar una aguja para inyección nueva para cada inyección y de desecharla después de un solo uso.
- Para una inyección de hasta 1 ml de solución Hemlibra debe usarse una jeringa de 1 ml.
- Para una inyección mayor de 1 ml y de hasta 2 ml de solución Hemlibra se debe usar una jeringa de 2-3 ml.

Uso en niños y adolescentes

Hemlibra puede usarse en niños y adolescentes de todas las edades.

- Un niño puede inyectarse el medicamento él mismo, siempre que el profesional sanitario, los padres o el cuidador del niño estén de acuerdo. No se recomienda la autoinyección en niños menores de 7 años de edad.

Si usa más Hemlibra del que debe

Si usted usa más Hemlibra del que debe, informe a su médico inmediatamente. Esto se debe a que puede estar en riesgo de experimentar reacciones adversas tales como, coágulos de sangre. Siga exactamente las instrucciones de administración de Hemlibra indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Hemlibra

- Si olvida la inyección programada, inyecte la dosis olvidada lo antes posible antes del día de la siguiente dosis programada. A continuación, siga con las inyecciones programadas del medicamento. No inyecte dos dosis en el mismo día para compensar las dosis olvidadas.
- En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra

No interrumpa el tratamiento con Hemlibra sin consultar con su médico. Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra, podría dejar de estar protegido contra los sangrados.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

Reacciones adversas graves del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte con su médico inmediatamente si usted o su cuidador notan alguna de las siguientes reacciones adversas:

- **Dstrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica)**
 - Confusión, debilidad, hinchazón de brazos y piernas, coloración amarilla de la piel y los ojos, dolor difuso (abdominal o en la espalda), sensación de mareo (náuseas), estar con malestar (vómitos) u orinar menos de lo habitual: estos síntomas podrían ser signos de microangiopatía trombótica.
- **Coágulos de sangre (tromboembolismo)**
 - Hinchazón, calor, dolor o enrojecimiento: estos síntomas podrían ser signos de la presencia de un coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel.
 - Dolor de cabeza, adormecimiento del rostro, dolor o hinchazón en los ojos o problemas de su visión: estos síntomas podrían ser signos de la presencia de un coágulo de sangre en una vena detrás del ojo.
 - Oscurecimiento de la piel: este síntoma podría ser signo de daños graves en el tejido de la piel.

Otras reacciones adversas al usar Hemlibra

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*

- Reacción en la zona en la que se aplica la inyección (enrojecimiento, picazón, dolor). Dolor de cabeza.
- Dolor en las articulaciones.

Frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*

Fiebre.

- Dolores musculares.
- Diarrea.
- Erupción pruriginosa o ronchas (urticaria).
- Erupción cutánea.

Poco frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- Dstrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica).
- Coágulo de sangre en una vena detrás de su ojo (trombosis del seno cavernoso).
- Daños graves en el tejido de la piel (necrosis cutánea).
- Coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel (tromboflebitis superficial).
- Inflamación de la cara, lengua y/o garganta y/o dificultad para tragar, o ronchas, junto con dificultad para respirar, que son indicativos de un angioedema.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Hemlibra® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT
responde al 0800-333-1234”*

5. CONSERVACIÓN DE HEMLIBRA

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.

Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

No congelar. No agitar.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.

Una vez fuera del refrigerador, los viales sin abrir pueden conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) durante un máximo de 7 días. Tras su conservación a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden ser devueltos al refrigerador. El tiempo total de conservación del medicamento a temperatura ambiente no debe exceder los 7 días.

Deseche los viales que se hayan conservado a temperatura ambiente más de 7 días o se hayan expuesto a temperaturas superiores a 30°C.

Una vez transferida la solución del vial a la jeringa, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. No refrigere la solución en la jeringa.

Antes de usar el medicamento, compruebe que la solución no presenta partículas ni cambio de color. La solución debe ser entre incolora y ligeramente amarilla. No use este medicamento si observa que está turbio, si ha cambiado de color o si contiene partículas visibles.

Deseche correctamente la solución no utilizada. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Hemlibra

- El principio activo es emicizumab. Cada vial de Hemlibra contiene 30 mg (1 ml a una concentración de 30 mg/ml), 60 mg (0,4 ml a una concentración de 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml a una concentración de 150 mg/ml) o 150 mg (1 ml a una concentración de 150 mg/ml) de emicizumab.
- Los otros ingredientes son: L-arginina, L-histidina, poloxámero 188, ácido L-aspártico y agua para inyectables.

Aspecto de Hemlibra y contenido del envase

- Hemlibra es una solución inyectable. Es un líquido incoloro o ligeramente amarillento. Cada envase de Hemlibra contiene 1 vial de vidrio.

Qué necesita para la administración de Hemlibra que no está incluido en el envase

Para extraer la solución de Hemlibra del vial, introducirla en una jeringa e inyectarla bajo la piel se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja para inyección (véase Instrucciones de uso). **Jeringas**

- **Jeringa de 1 ml:** jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,01 ml o
- **Jeringa de 2 – 3 ml:** jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luerlock, graduación de 0,1 ml.

Agujas

- **Aguja de transferencia con filtro:** acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 18 G, longitud de 35 mm (1½”), preferentemente con punta semirroma y
- **Aguja para inyección:** acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 26 G (rango aceptable: calibre 25 – 27), longitud preferible de 9 mm (3/8”) o como máximo 13 mm (½”), preferentemente con seguridad de la aguja.

INSTRUCCIONES DE USO
Hemlibra® 30 mg/1 ml, 60 mg/0,4 ml, 105 mg/0,7 ml y 150 mg/1 ml
Solución para inyección subcutánea
Emicizumab
Vial de dosis única

Aguja de Transferencia
Opcional
(Para transferir **HEMLIBRA** del vial a la jeringa)



Debe leer, entender y seguir las Instrucciones de uso antes de inyectar Hemlibra. Su profesional de la salud debe enseñarle a preparar, medir e inyectar Hemlibra correctamente antes de que lo use por primera vez. Si tiene alguna duda, pregúntele a su profesional de la salud.

Información importante:

- **No se inyecte a usted mismo ni a otra persona a menos que su profesional de la salud le haya enseñado cómo hacerlo.**
- Compruebe que el nombre Hemlibra aparezca en la caja y en la etiqueta del vial.
- Antes de abrir el vial, lea la etiqueta del vial para comprobar que tiene el medicamento de la concentración correcta para administrar la dosis prescrita para usted. Puede que necesite usar más de 1 vial para administrar la dosis total correcta.
- Compruebe la fecha de vencimiento que figura en la caja y en la etiqueta del vial. **No lo use después de la fecha de vencimiento.**
- **Solo utilice el vial 1 sola vez.** Una vez inyectada la dosis, deseche el resto de la solución de Hemlibra que quede en el vial. No guarde el medicamento no utilizado en el vial para usarlo posteriormente.
- **Solo use las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas para inyección que le prescriba su profesional de la salud.**
- **Solo use las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas para inyección una única vez. Deseche las jeringas y agujas utilizadas.**

- Si la dosis prescrita es superior a 2 ml, tendrá que administrar más de una (1) inyección subcutánea de Hemlibra; comuníquese con su profesional de la salud para conocer las instrucciones de inyección adecuadas.
- Debe inyectar Hemlibra solamente bajo la piel.

Conservación de los viales de Hemlibra, agujas y jeringas:

- Conserve el vial en su caja original para proteger el medicamento de la luz.
- Mantenga los viales, las agujas y las jeringas fuera del alcance de los niños. Guarde el vial en el refrigerador.
- **No congelar.**
- **No agite** el vial.
- Retire el vial del refrigerador 15 minutos antes de su uso y deje que alcance la temperatura ambiente (por debajo de 30°C) antes de preparar la inyección.
- Una vez retirado del refrigerador, el vial sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente (debajo de 30°C) durante un máximo de 7 días. Tras conservar los viales que no estén abiertos a temperatura ambiente pueden volver al refrigerador. El tiempo total de conservación fuera del refrigerador y a temperatura ambiente no debe superar los 7 días.
- Deseche los viales que se hayan mantenido a temperatura ambiente durante más de 7 días o hayan estado a temperatura por encima de 30°C.
- Mantenga secas la aguja de transferencia, la aguja para inyección y la jeringa.

Inspección del medicamento y los materiales

- Reúna todos los materiales enumerados a continuación para preparar y administrar la inyección.
- **Compruebe** la fecha de vencimiento que figura en la caja, en la etiqueta del vial y en los materiales enumerados a continuación. **No los utilice** después de la fecha de vencimiento.
- **No use** el vial si:
 - El medicamento está turbio, poco transparente o si ha cambiado de color. - El medicamento contiene partículas.
 - El vial no presenta la tapa que cubre el tapón.
- Inspeccione que los materiales no presenten daños. **No los use** si parecen dañados o han caído al suelo.

- Coloque los materiales en una superficie de trabajo limpia, plana y bien iluminada.

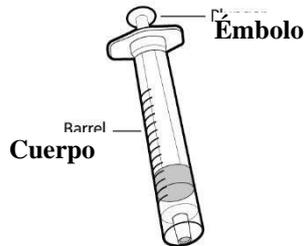
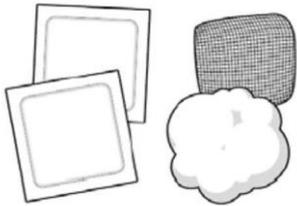
LA CAJA INCLUYE:



- Vial que contiene el medicamento.

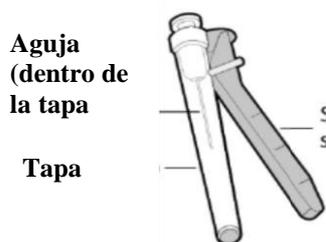


LA CAJA NO INCLUYE:



- Instrucciones de uso de Hemlibra.

- **Toallitas con alcohol.** **Nota:** Si necesitara utilizar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe utilizar una toallita con alcohol nueva con cada vial.
- **Gasa.**
- **Algodón.**



- **Jeringa.**

Nota: Para inyectar hasta 1 ml utilice **una jeringa de 1 ml**. Para una inyección de entre 1 a 2 ml, utilice **una jeringa de 2 o 3 ml**.

- **Aguja de transferencia con filtro de 18 G.**

Nota: Si necesitara usar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe utilizar una aguja de transferencia nueva para cada vial.

No use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento.

- **Aguja para inyección de 26 G con protector de seguridad.**

Protector No utilice la aguja para inyección para de extraer el medicamento del vial.

seguridad



- **Recipiente para objetos cortopunzantes.**

Prepárese:

- Antes de usarlos(s), deje que el(los) vial(es) unos 15 minutos sobre una superficie limpia y plana, protegida de la luz directa del sol para que se ponga(n) a temperatura ambiente.
- No intente calentar el vial de ninguna otra forma.
- **Lave bien sus manos** con agua y jabón.

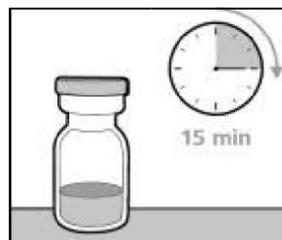


Figura A

Selección y preparación del lugar de inyección:

- Limpie la zona del lugar elegido para la inyección utilizando una toallita con alcohol.
- Deje que la piel se seque durante unos 10 segundos. No toque, abanique ni sople sobre el área desinfectada antes de administrar la inyección.

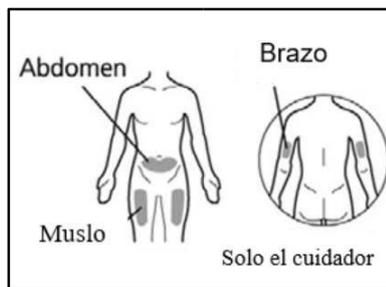


Figura B

Para la inyección, puede usar:

- Muslo (parte frontal y media).
- La zona del estómago (abdomen), excepto los 5 cm alrededor del ombligo.
- La zona exterior de la parte superior del brazo (solo si el cuidador administra la inyección).
- Debe usar un lugar de inyección diferente cada vez que aplica una inyección, al menos a 2,5 cm de distancia del área que usó en la inyección anterior.
- No inyecte en zonas que podrían estar irritadas con el uso de un cinturón o una faja. No inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o zonas donde la piel está sensible, roja, dura o rasgada.

Preparación de la jeringa para la inyección

- No toque las agujas descubiertas ni las deje en una superficie una vez retirada la tapa.
- Cuando haya llenado la jeringa con el medicamento, debe utilizarla de inmediato.
- Una vez retirada la tapa de la aguja para inyección, el medicamento debe inyectarse bajo la piel en el plazo de 5 minutos. No utilice la jeringa si la aguja toca alguna superficie.
- **Deseche los viales, agujas, tapas de viales/ agujas para inyección y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes.**

Información importante después de la inyección

- No frote el sitio de la inyección después de administrarla.
- **Si observa gotas de sangre en el lugar de la inyección, puede presionarlo con algodón o gasa estéril durante al menos 10 segundos hasta que pare la hemorragia.**

- Si tiene un hematoma (una pequeña área de sangrado debajo de la piel), también puede aplicar hielo con una ligera presión. Si el sangrado no se detiene, comuníquese con su profesional de la salud.

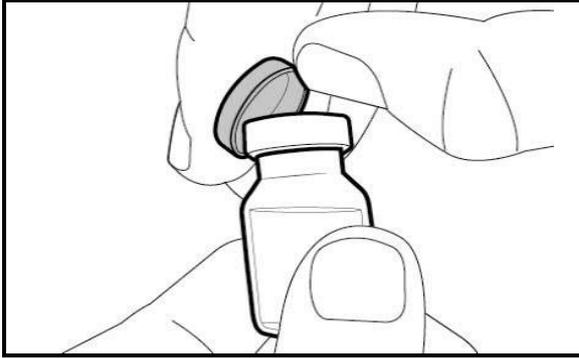
Eliminación del medicamento y los materiales

Importante: Siempre mantenga el recipiente para objetos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

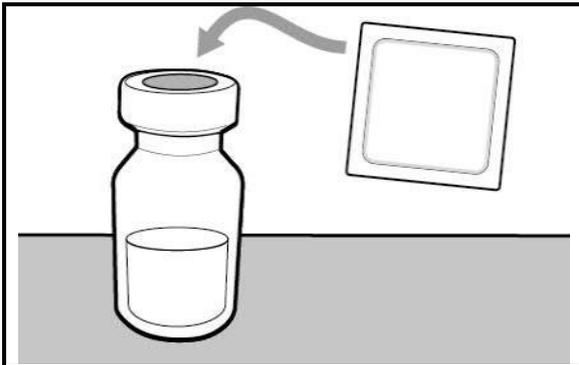
- Elimine las agujas y jeringas usadas en un recipiente para objetos cortopunzantes, inmediatamente después de su uso. No deseche agujas ni jeringas sueltas en la basura doméstica.
- Si no dispone de recipiente para objetos cortopunzantes, podrá utilizar un recipiente para basura doméstica que:
 - Esté fabricado de plástico reforzado.
 - Pueda cerrarse con una tapa ajustada y resistente a los pinchazos que no deje salir objetos cortopunzantes.
 - Se mantenga en posición vertical y que sea estable durante su uso.
 - Sea a prueba de fugas.
 - Indique correctamente en la etiqueta que contiene residuos peligrosos.
- Cuando el recipiente para objetos cortopunzantes esté casi lleno, deberá seguir la normativa local sobre la manera correcta de eliminarlo.
- No deseche ningún recipiente para objetos cortopunzantes usados en la basura doméstica a menos que las normativas locales lo permitan. No recicle su recipiente para objetos cortopunzantes.

1. PREPARACIÓN

Paso 1. Retire la tapa del vial y limpie la parte superior

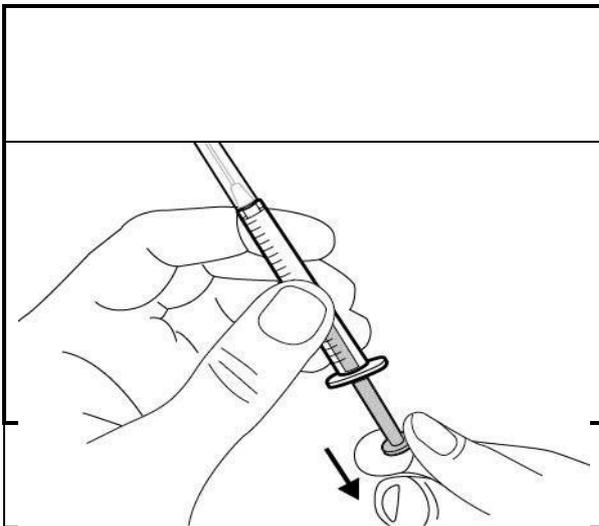


- Retire la tapa del (de los) vial(es).
- Deseche la(las) tapa(s) en el recipiente para objetos cortopunzantes.



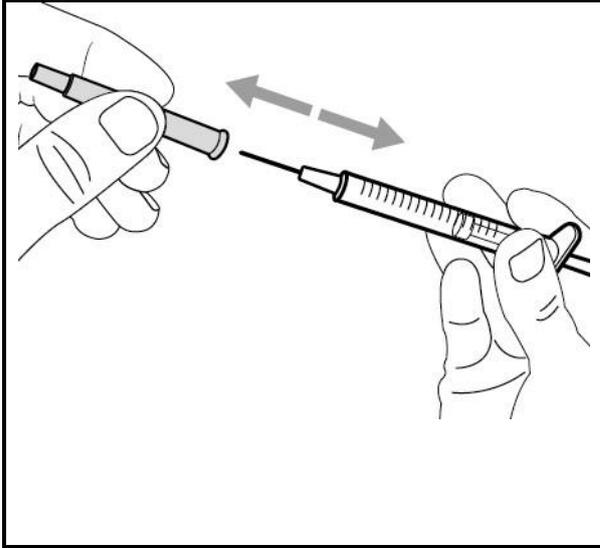
- Limpie la parte superior del tapón del vial(es) con una toallita con alcohol.

Paso 2. Una aguja de transferencia en la jeringa



- **Empuje y gire la aguja de transferencia en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa** hasta que esté perfectamente sujeta.
- Poco a poco, tire del émbolo hacia atrás e introduzca en la jeringa la misma cantidad de aire que la dosis prescrita.

Paso 3. Quite la tapa de la aguja de transferencia

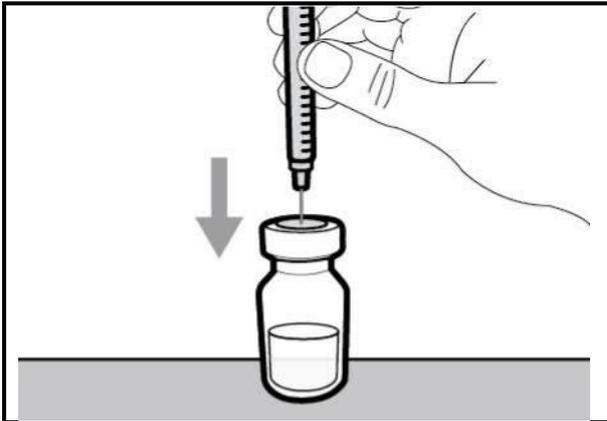


- Sujete el cuerpo la jeringa por su cilindro con la aguja de transferencia apuntando hacia arriba. _____

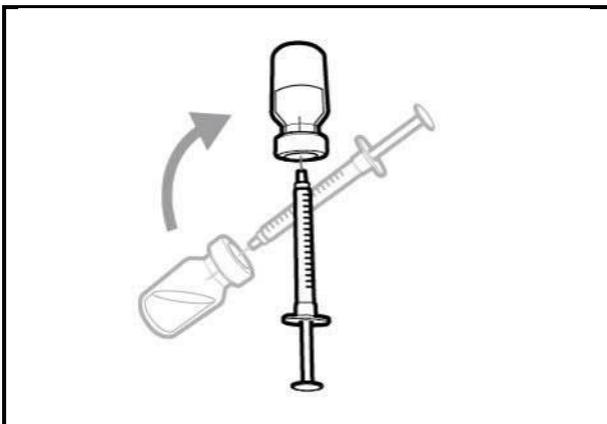
- Con cuidado, quite la tapa de la aguja de transferencia manteniéndola apartada de usted. **No deseché la tapa. Coloque la tapa de la aguja de transferencia hacia abajo en una superficie plana y limpia.** Tendrá que volver a tapar la aguja de transferencia después de trasladar el medicamento.

- **No toque** la punta de la aguja ni la coloque en ninguna superficie después de retirar la tapa de la aguja.

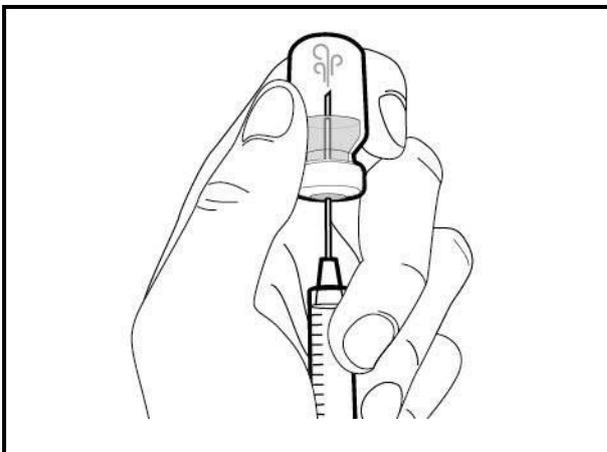
Paso 4. Inyecte aire en el vial



- Mantenga el vial sobre una superficie de trabajo plana e introduzca la aguja de transferencia y la jeringa justo en el **centro** del tapón del vial.

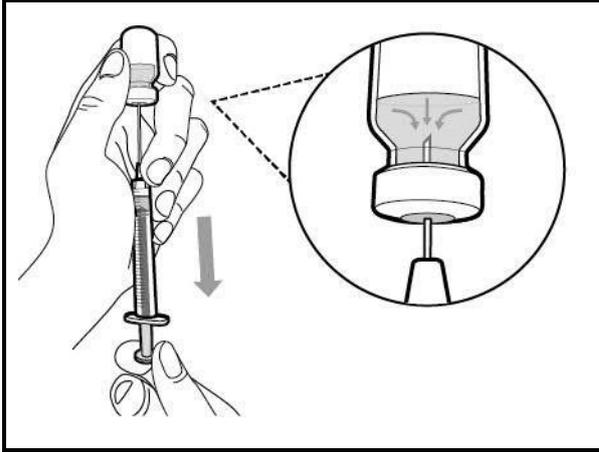


- Mantenga la aguja en el vial y póngalo boca abajo.



- Con la aguja apuntando hacia arriba, empuje el émbolo para inyectar el aire de la jeringa **por encima del medicamento**.
- Sin cambiar de posición, siga empujando el émbolo de la jeringa con su dedo.
- **No** inyecte aire dentro del medicamento, porque podría formar burbujas de aire o espuma en su interior.

Paso 5. Transfiera el medicamento a la jeringa



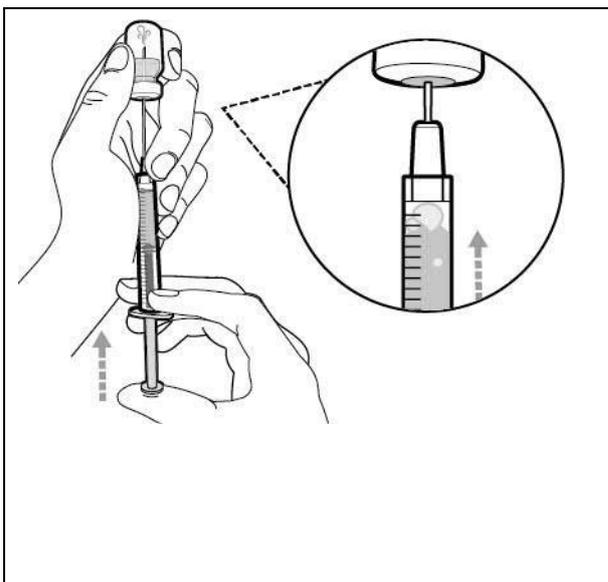
- Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede **dentro del medicamento**.

- **Lentamente** haga retroceder el émbolo para prevenir burbujas/espuma de aire. Llenar la jeringa con más cantidad de medicamento que el necesario para la dosis prescrita.

- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

Importante: Si la dosis prescrita es superior a la cantidad de medicamento del vial, **extraiga todo el medicamento** y consulte ahora la *Sección Cómo combinar viales*.

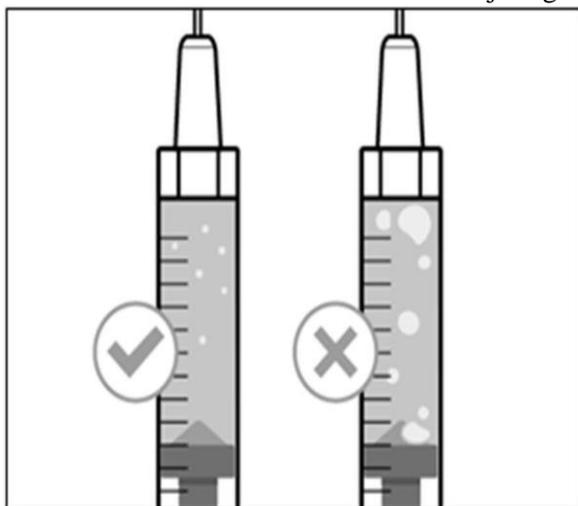
Paso 6. Elimine las burbujas de aire



- Mantenga la aguja en el vial y **compruebe que no haya burbujas de aire más grandes en** la jeringa. Una burbuja grande puede reducir la dosis que reciba.

- **Extraiga las burbujas de aire más grandes** golpeando suavemente el cuerpo de la jeringa con sus dedos hasta que las burbujas de aire suban a la parte superior de la jeringa. Mueva la punta de la aguja **por encima del medicamento** y empuje lentamente el émbolo hacia arriba para sacar las burbujas de aire de la jeringa.

- Si la cantidad de medicamento de la jeringa es ahora igual o inferior a la dosis prescrita, mueva la punta de la aguja al interior **del medicamento** y, poco a poco, **haga retroceder** el émbolo hasta tener **más** de la cantidad de medicamento necesaria para la **dosis prescrita**.



- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

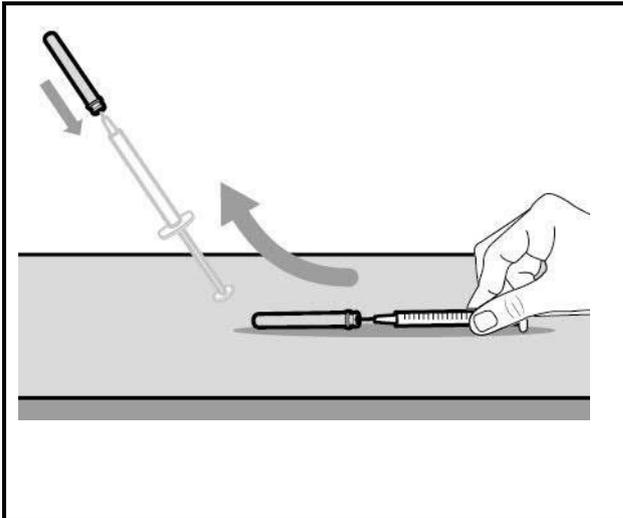
- Repita los pasos anteriores hasta haber eliminado las burbujas de aire más grandes

Nota: Compruebe que tiene medicamento suficiente en la jeringa para completar la dosis antes de continuar con el siguiente paso. Si no puede extraer todo el medicamento, invierta el vial boca arriba para llegar a la cantidad restante.

⚠ **No** use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento ya que podría provocar dolor y sangrado.

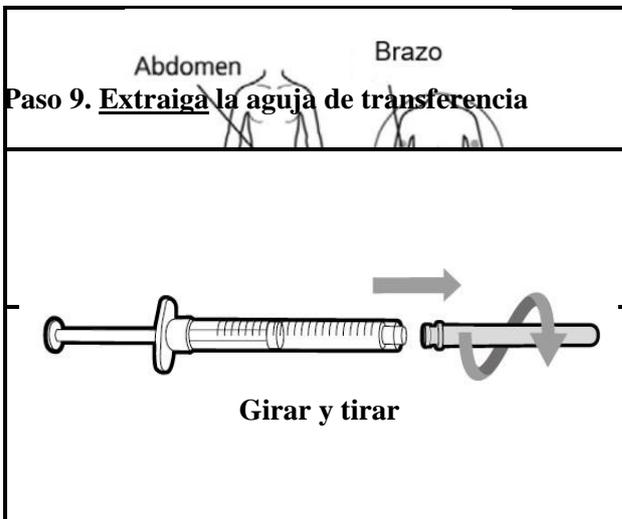
2. INYECCIÓN

Paso 7. Vuelva a colocar la tapa de la aguja de transferencia



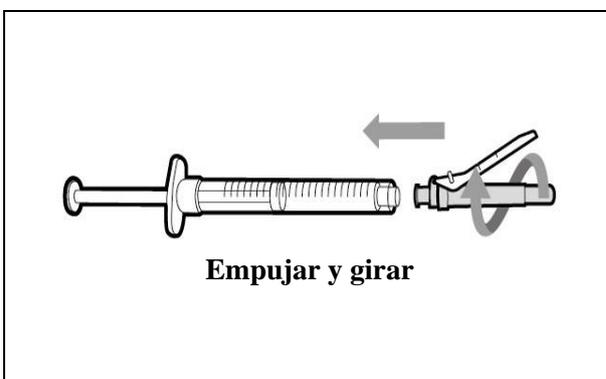
- Retire la jeringa y la aguja de transferencia del vial.
- **Usando una mano, introduzca** la aguja de transferencia dentro de la tapa y **empuje hacia arriba** para tapar la aguja.
- Una vez tapada la aguja, empuje la tapa de la aguja de transferencia hacia la jeringa para sujetarla del todo con **una mano** a fin de evitar que accidentalmente se pinche con la aguja.

Paso 8. Limpie el lugar de inyección



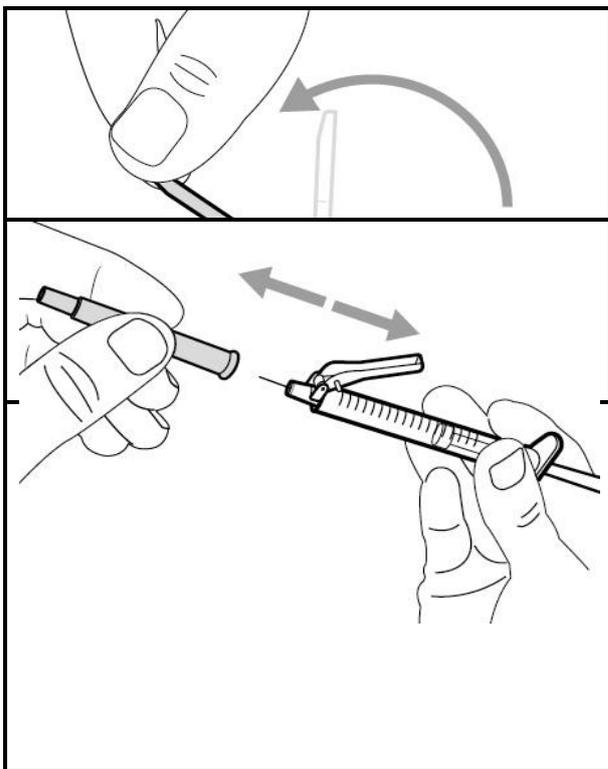
- Seleccione y **limpie** el lugar de la inyección con una toallita con alcohol.
- Quite la aguja de transferencia de la jeringa haciéndola girar en sentido contrario a las agujas del reloj y tirando de ella con suavidad.
- Deseche la aguja de transferencia utilizada en un recipiente para objetos cortopunzantes.

Paso 10. Coloque la aguja para inyección en la jeringa



- Empuje y gire la aguja para inyección en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa hasta que esté perfectamente sujeta.

Paso 11. Quite el protector de seguridad



- Quite el protector de seguridad de la aguja desplazándolo hacia el cuerpo de la jeringa.

Paso 12. Destape la aguja para inyección

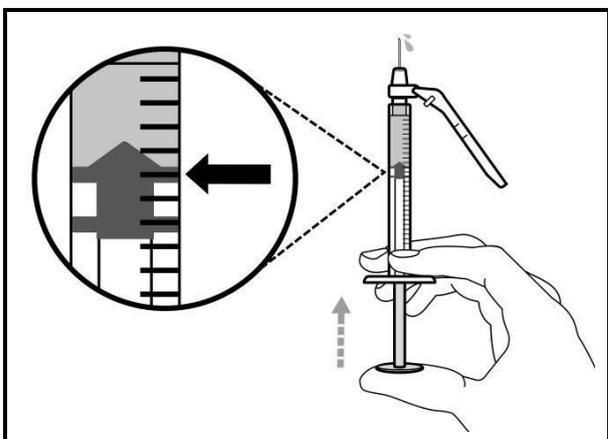
- Con cuidado, tire directamente de la tapa de la aguja para inyección apartándola de la jeringa.

- Deseche la tapa en un recipiente para objetos cortopunzantes.

- **No toque** la punta de la aguja ni permita que toque ninguna superficie.

- Después de retirada la tapa de la aguja de inyección, el medicamento de la jeringa debe inyectarse en el plazo de 5 minutos.

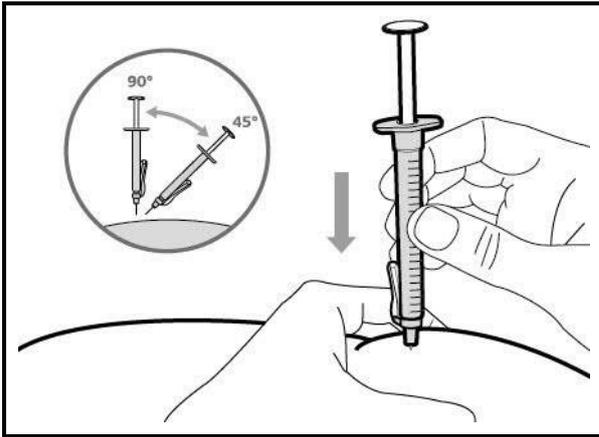
Paso 13. Ajuste el émbolo según la dosis prescrita



- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y empuje lentamente el émbolo hasta la dosis prescrita.

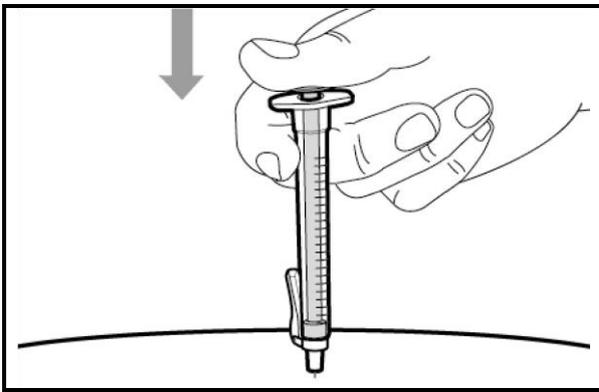
- Compruebe su dosis, asegúrese de que el borde superior del émbolo está alineado con la marca de la jeringa que indica la dosis prescrita.

Paso 14. Inyección subcutánea (bajo la piel)



Paso 15. Inyecte el medicamento

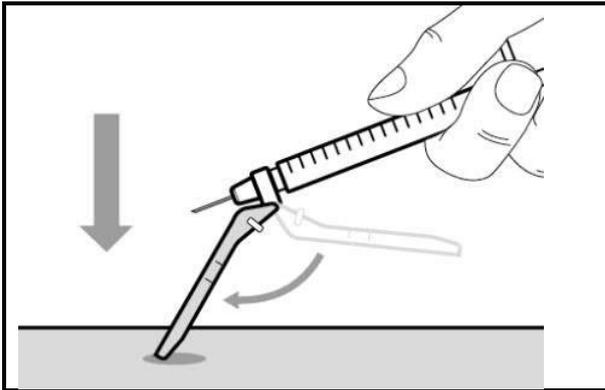
- Pellizque el lugar de la inyección seleccionado e introduzca completamente la aguja en un ángulo **de entre 45° a 90°** con un movimiento rápido y firme. **No** sujete ni empuje el émbolo mientras introduce la aguja.
- Mantenga la posición de la jeringa y suelte el lugar de inyección seleccionado.



Paso 16. Tape la aguja con el protector de seguridad

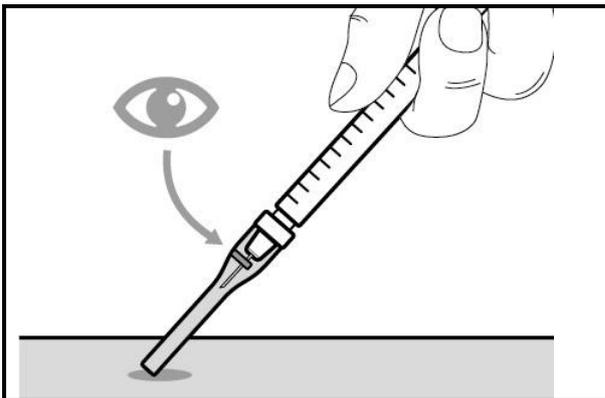
- Poco a poco, inyecte todo el medicamento presionando el émbolo con suavidad hasta que llegue al final.
- Saque la aguja y la jeringa del lugar de la inyección en el mismo ángulo en que los introdujo.

3. ELIMINACIÓN DE LA JERINGA Y AGUJA



- Desplace el protector de seguridad hacia adelante 90°, alejándolo del cuerpo de la jeringa.

- **Sujetando la jeringa con una mano, presione el protector de seguridad hacia abajo** contra una superficie plana con un movimiento firme y rápido hasta oír un “clic”.

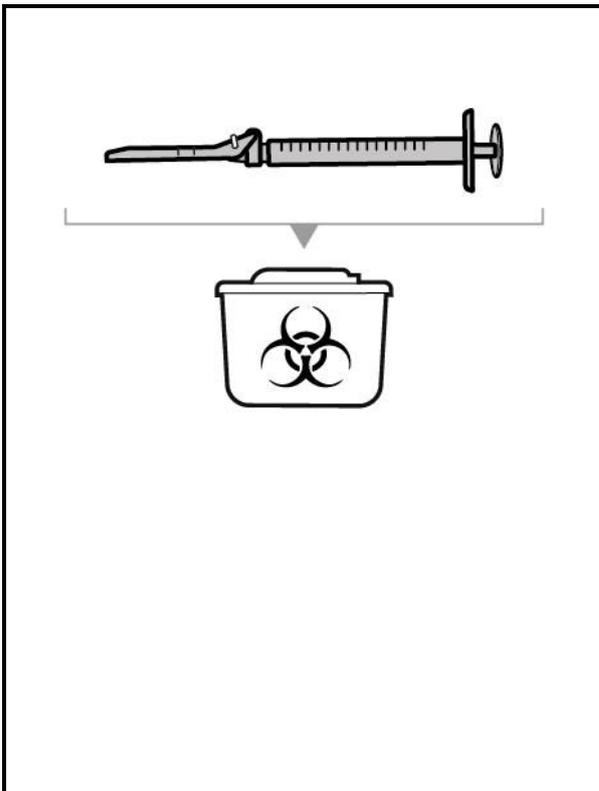


- Si no oye un “clic”, compruebe que la aguja esté completamente tapada por el protector de seguridad.

- Mantenga sus dedos por detrás del protector de seguridad y lejos de la aguja en todo momento.

- **No** retire la aguja para inyección.

Paso 17. Deseche la jeringa y la aguja.



- Elimine las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes, inmediatamente después de su uso. Para obtener más información, consulte la *Sección “Eliminación del medicamento y los suministros”*.

- **No** intente extraer la aguja para inyección utilizada de la jeringa.

- **No vuelva a tapar** la aguja para inyección con la tapa.

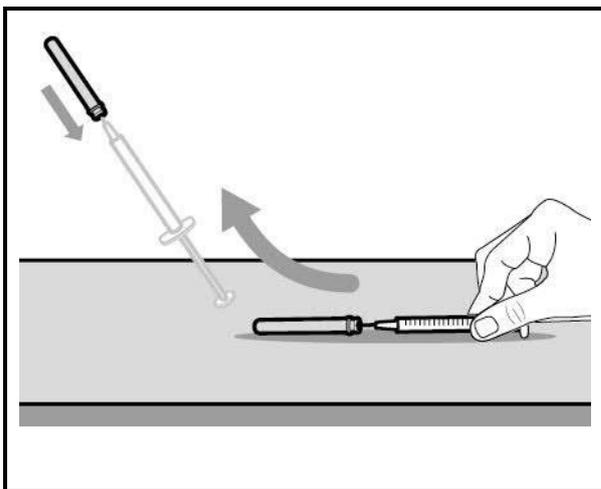
- **Importante:** Mantenga siempre el recipiente para objetos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

- Deseche cualquier tapa(s), vial(es), agujas y jeringas en el recipiente para objetos cortopunzantes.

Combinación de viales

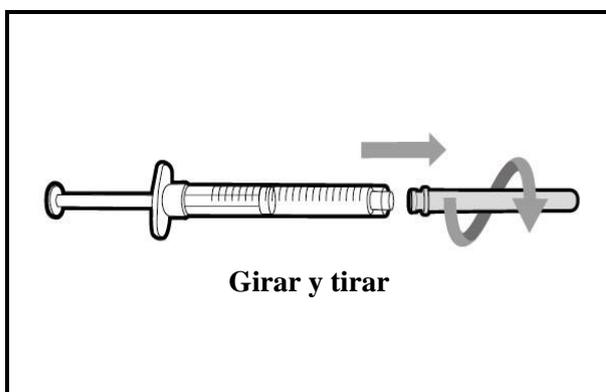
Si necesita utilizar más de 1 vial para llegar la dosis total prescrita, siga los siguientes pasos después extraer el medicamento del primer vial:

Paso A. Vuelva a poner la tapa de la aguja de transferencia



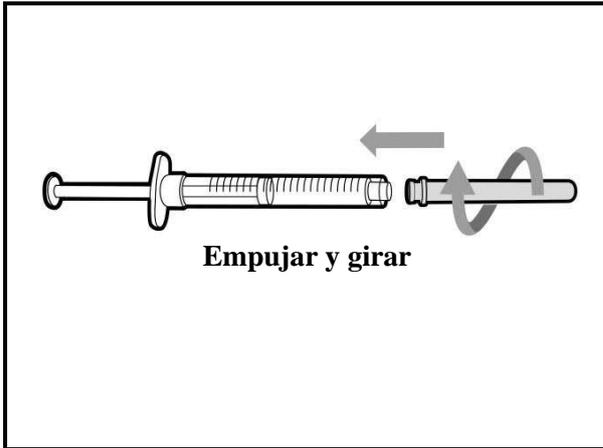
- Extraiga la jeringa y la aguja de transferencia del primer vial.
- **Usando una mano**, introduzca la aguja de transferencia en la tapa y **empuje hacia arriba** para tapar la aguja.
- Una vez tapada la aguja, empuje la tapa de la aguja de transferencia hacia la jeringa para sujetarla del todo con **una mano** a fin de evitar pincharse accidentalmente con la aguja.

Paso B. Extraiga la aguja de transferencia



- Extraiga la aguja de transferencia de la jeringa haciéndola girar en sentido contrario a las agujas del reloj y tirando de ella con suavidad.
- Deseche la aguja de transferencia utilizada en un recipiente para objetos cortopunzantes.

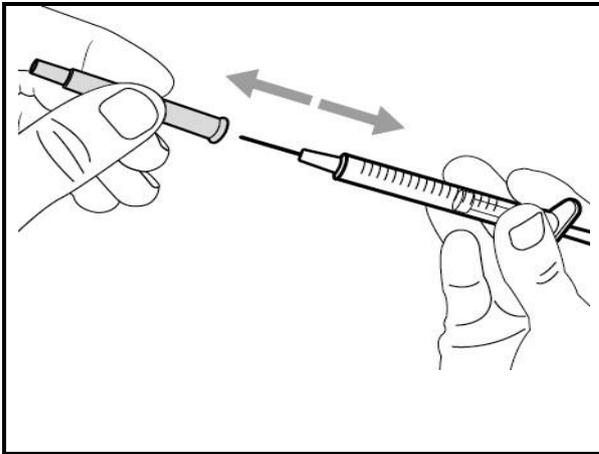
Paso C. Coloque una aguja de transferencia con filtro nueva en la jeringa



Nota: Usted debe utilizar una **aguja de transferencia nueva** cada vez que **extraiga medicamento de un nuevo vial**.

- Empuje y gire **la nueva** aguja de transferencia en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa hasta que esté perfectamente sujeta.
- Poco a poco, haga retroceder el émbolo e introduzca un poco de aire en la jeringa.

Paso D. Quite la tapa de la aguja de transferencia

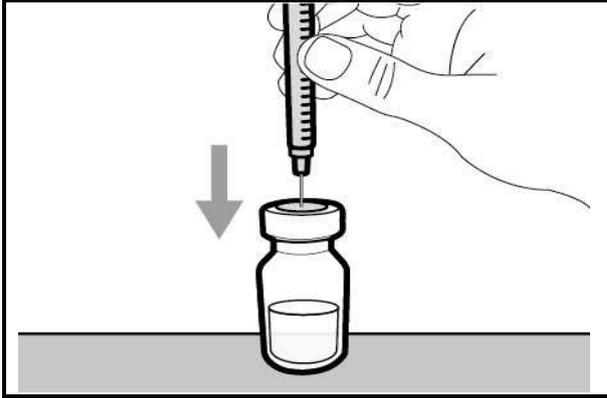


• Sujete el cuerpo de la jeringa con la tapa de la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.

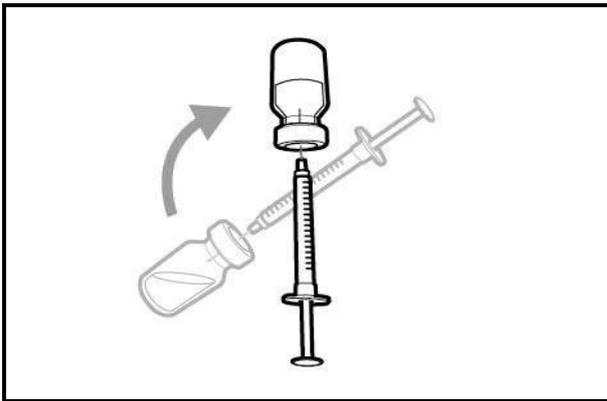
• Con cuidado, quite la tapa de la aguja de transferencia manteniéndola apartada de usted. **No deseche la tapa**. Tendrá que volver a tapar la aguja de transferencia después de extraer el medicamento.

• **No toque** la punta de la aguja.

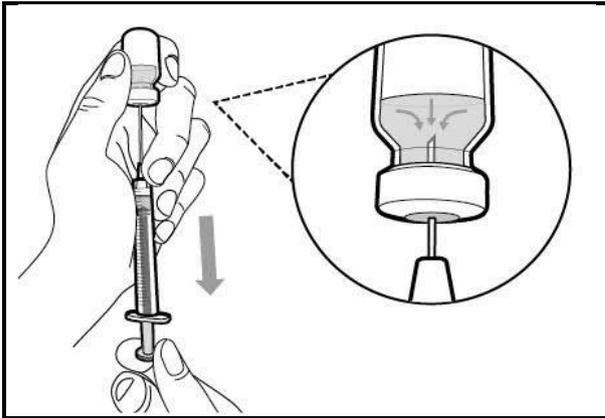
Paso E. Inyecte aire dentro del vial



- Con el vial nuevo sobre la superficie de trabajo plana, introduzca la nueva aguja de transferencia y la jeringa justo en el **centro** del tapón del vial.



- Mantenga la aguja de transferencia en el vial y colóquelo boca abajo.

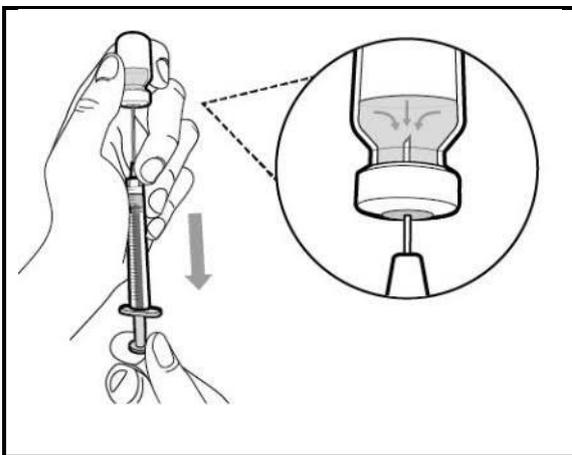


- Con la aguja apuntando hacia arriba, inyecte el aire de la jeringa **por encima del medicamento**.

- Mantenga su dedo presionando sobre el émbolo en la misma posición.

- No inyecte aire dentro del medicamento porque podría formar burbujas de aire o espuma en su interior.

Paso F. Transfiera el medicamento a la jeringa



- Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede **dentro del medicamento**.

- Lentamente haga retroceder el émbolo para prevenir burbujas/espuma de aire. Llenar el cuerpo de la jeringa más de la cantidad de medicamento que el necesario para la dosis prescrita.

- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

Nota: Compruebe que tiene medicamento suficiente en la jeringa para completar la dosis antes de continuar con el siguiente paso. Si no puede extraer todo el fármaco, invierta el vial boca arriba para llegar a la cantidad restante.

⚠ **No** use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento porque podría provocar daños, como dolor y sangrado.

Repita los pasos A - F con cada vial adicional hasta obtener más de la dosis prescrita. Cuando haya terminado, mantenga la aguja de transferencia insertada en el vial y vuelva al Paso 6. Continúe con los pasos restantes.

Fecha de última revisión: Enero 2022.

RI+EMA (II/0026) +ANMAT(Nvos links Roche y ANMAT para RA)+CDS: 8.0P).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.18 13:27:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.18 13:27:04 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Hemlibra® Emicizumab

Industria japonesa
Expendio bajo receta

Roche

Solución para inyección subcutánea

Composición

Cada vial de 1 ml contiene 30 mg de emicizumab en una concentración de 30 mg/ml, en un excipiente compuesto por: L-histidina 3,1 mg, ácido L-aspártico c.s.p., L-arginina 26,1 mg, Poloxámero 188: 0,5 mg y agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

Cada vial de 0,4 ml contiene 60 mg de emicizumab en una concentración de 150 mg/ml, en un excipiente compuesto por: L-histidina 1,2 mg, ácido L-aspártico c.s.p., L-arginina 10,5 mg, Poloxámero 188: 0,2 mg y agua para inyectables c.s.p. 0,4 ml.

Cada vial de 0,7 ml contiene 105 mg de emicizumab en una concentración de 150 mg/ml, en un excipiente compuesto por: L-histidina 2,2 mg, ácido L-aspártico c.s.p., L-arginina 18,3 mg, Poloxámero 188: 0,4 mg y agua para inyectables c.s.p. 0,7 ml.

Cada vial de 1 ml contiene 150 mg de emicizumab en una concentración de 150 mg/ml, en un excipiente compuesto por: L-histidina 3,1 mg, ácido L-aspártico c.s.p., L-arginina 26,1 mg, Poloxámero 188: 0,5 mg y agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

Acción terapéutica

Antihemorrágico. Hemostático sistémico.

Indicaciones

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII,

- hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede ser usado en todos los grupos etarios.

Revisión Enero 2022: FINAL.

1

Posología y formas de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o los trastornos de coagulación.

Posología

El tratamiento (incluida la profilaxis de rutina) con agentes bypass (por ejemplo, CCPa y rFVIIa) debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra (véase Precauciones y advertencias).

La profilaxis con el factor VIII (FVIII) puede prolongarse durante los 7 primeros días de tratamiento con Hemlibra.

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas (dosis de carga), seguida por una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez por semana 3 mg/kg cada dos semanas, o 6 mg/kg cada cuatro semanas, todas las dosis administradas en forma de inyección subcutánea.

El régimen de dosis de carga es el mismo, independientemente del régimen de dosis de mantenimiento.

El régimen de dosis de mantenimiento debe seleccionarse basándose en la preferencia del médico y el paciente/cuidador para su cumplimiento.

La dosis del paciente (en mg) y el volumen (en ml) deben calcularse de la siguiente manera:

- Dosis de carga (3 mg/kg) una vez por semana durante las 4 primeras semanas:
Peso corporal del paciente (kg) x dosis (3 mg/kg) = cantidad total (mg) de emicizumab que debe administrarse.
- Seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/kg cada cuatro semanas, a partir de la semana 5:
Peso corporal del paciente (kg) x dosis (1,5; 3 o 6 mg/kg) = cantidad total (mg) de emicizumab que debe administrarse.

El volumen total de Hemlibra que debe administrarse por vía subcutánea se calcula de la manera siguiente:

Cantidad total (mg) de emicizumab que debe administrarse ÷ concentración del vial (mg/ml) = volumen total de Hemlibra (ml) que debe inyectarse.

No se deben combinar concentraciones diferentes de Hemlibra (30 mg/ml y 150 mg/ml) en la misma jeringa para llegar al volumen total a administrar.

No se debe administrar un volumen superior a 2 ml por inyección.

Revisión Enero 2022: FINAL.

2

Ejemplos:

Paciente con peso corporal de 16 kg, con un régimen de dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana:

- Ejemplo de dosis de carga (4 primeras semanas): se necesitan $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ de emicizumab para la dosis de carga una vez a la semana.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 48 mg por 150 mg/ml: se deben inyectar $48 \text{ mg de emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

- Ejemplo de dosis de mantenimiento (a partir de la semana 5): se necesitan $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ de emicizumab para la dosis de mantenimiento.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 24 mg por 30 mg/ml: se deben inyectar $24 \text{ mg de emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ de Hemlibra a una concentración de 30 mg/ml una vez a la semana.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

Paciente con un peso corporal de 40 kg, con un régimen de dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada dos semanas:

- Ejemplo de dosis de carga (4 primeras semanas): se necesitan $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ de emicizumab para la dosis de carga una vez a la semana.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 120 mg por 150 mg/ml: se deben inyectar $120 \text{ mg de emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

- Ejemplo de dosis de mantenimiento (a partir de la semana 5): se necesitan $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ de emicizumab para la dosis de mantenimiento.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 120 mg por 150 mg/ml: se deben inyectar $120 \text{ mg de emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml cada dos semanas.

- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

Revisión Enero 2022: FINAL.

3

Paciente con un peso corporal de 60 kg, con un régimen de dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada cuatro semanas:

- Ejemplo de dosis de carga (4 primeras semanas): se necesitan $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ de emicizumab para la dosis de carga una vez a la semana.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 180 mg por 150 mg/ml: se deben inyectar $180 \text{ mg de emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

- Ejemplo de dosis de mantenimiento (a partir de la semana 5): se necesitan $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ de emicizumab para la dosis de mantenimiento.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 360 mg por 150 mg/ml: se deben inyectar $360 \text{ mg de emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml cada cuatro semanas.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

Duración del tratamiento

Hemlibra está previsto como tratamiento profiláctico a largo plazo.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomienda ajustar la dosis de Hemlibra.

Retraso u omisión de dosis

Si un paciente olvida una inyección subcutánea de Hemlibra, se debe indicar al paciente que deberá administrarse la dosis olvidada lo antes posible, hasta un día antes del día de la siguiente

dosis programada. A continuación, el paciente debe recibir la dosis siguiente el día previsto habitual. El paciente no debe recibir dos dosis el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes pediátricos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). No se dispone de datos en pacientes menores de 1 año de edad.

Revisión Enero 2022: FINAL.

4

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas). No se dispone de datos en pacientes mayores de 77 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). Los datos disponibles sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada son limitados. No se ha estudiado emicizumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

Manejo en el marco perioperatorio

La seguridad y eficacia de emicizumab no se ha evaluado formalmente en el marco quirúrgico. En los ensayos clínicos, algunos pacientes han tenido cirugías sin interrumpir profilaxis con emicizumab.

Si se necesitan agentes bypass (por ejemplo, CCPa y rFVIIa) en el período perioperatorio, consulte la guía de administración sobre el uso de agentes bypass en Precauciones y advertencias.

Si se requiere FVIII en el marco perioperatorio, consultar Interacciones.

Cuando se monitorice la actividad hemostática subyacente de un paciente, consultar Precauciones y advertencias sobre pruebas de laboratorio no afectadas por emicizumab.

Inducción de inmunotolerancia (ITI, por sus siglas en inglés)

Todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de emicizumab en los pacientes que están recibiendo inducción de inmunotolerancia. No se dispone de datos.

Formas de administración

Hemlibra es para administración por vía subcutánea exclusivamente y debe administrarse utilizando una técnica aséptica apropiada (véase Observaciones particulares).

La inyección debe limitarse a los lugares de inyección recomendados: el abdomen, la parte superior externa del brazo y los muslos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Revisión Enero 2022: FINAL.

5

La administración de la inyección subcutánea de Hemlibra en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o profesional sanitario.

Alternar el sitio de la inyección puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en el lugar de la inyección (véase Reacciones adversas). La inyección subcutánea de Hemlibra no se debe administrar en áreas de piel enrojecida, con hematomas, sensible o endurecida, ni en áreas con lunares o cicatrices.

Durante el tratamiento con Hemlibra es preferible que otros medicamentos de administración subcutánea se inyecten en lugares anatómicos diferentes.

Administración por el paciente y/o el cuidador

Hemlibra está destinado para utilizarse bajo la supervisión de un profesional sanitario. Tras una formación adecuada de la técnica para efectuar inyecciones subcutáneas, un paciente puede autoinyectarse Hemlibra, o puede administrarlo el cuidador del paciente, si su médico lo considera oportuno.

El médico y el cuidador deben determinar si es adecuado que el niño se autoinyecte Hemlibra. No obstante, no se recomienda la autoadministración en niños menores de 7 años.

Para consultar las instrucciones completas sobre la administración de Hemlibra, ver Información para el Paciente e Instrucciones de uso.

Contraindicaciones

Hemlibra está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a emicizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deben recoger claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Microangiopatía trombótica asociada a Hemlibra y concentrado de complejo de protrombina activado

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) durante 24 horas o más (véase Reacciones adversas). El tratamiento para los acontecimientos de MAT consistió en tratamiento sintomático con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Tras la suspensión del CCPa e interrupción de Hemlibra, se observaron evidencias de mejora en el plazo de una semana. Esta

Revisión Enero 2022: FINAL.

6

rápida mejora difiere de la evolución clínica habitual observada en el síndrome hemolítico urémico atípico y las MAT clásicas como la púrpura trombocitopénica trombótica (véase Reacciones adversas). Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra luego de resolverse la MAT y continuó siendo tratado sin nuevos eventos.

Los pacientes que reciban profilaxis con Hemlibra deben ser controlados para detectar la aparición de MAT cuando se administre CCPa. El médico debe suspender de manera inmediata el CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra en caso de aparición de síntomas clínicos y/o de resultados analíticos compatibles con MAT y tratarlo de acuerdo con la práctica clínica. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra tras la resolución completa de la MAT de manera individual. En el caso de que se indique un agente bypass en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véase a continuación la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypass.

Se debe tener precaución al tratar a pacientes con alto riesgo de MAT (por ejemplo, con antecedentes médicos o familiares de MAT), o al tratar a los que están recibiendo medicaciones concomitantes conocidas por ser factor de riesgo para el desarrollo de MAT (por ejemplo, ciclosporina, quinina, tacrólimus).

Tromboembolismo asociado a Hemlibra y concentrado de complejo de protrombina activado. Se han notificado episodios trombóticos graves en un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más (véase Reacciones adversas). Ningún caso requirió tratamiento anticoagulante. Tras la suspensión del CCPa e interrupción de Hemlibra, se observaron evidencias de mejora o resolución en el plazo de un mes (véase Reacciones adversas). Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra tras resolverse el episodio trombótico y continuó siendo tratado sin nuevos eventos.

Los pacientes que reciban profilaxis con Hemlibra deben ser monitorizados para detectar la aparición de tromboembolismo cuando se administra un CCPa. El médico debe suspender de manera inmediata el CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra en caso de aparición de síntomas clínicos, pruebas de imagen y/o resultados analíticos compatibles con eventos trombóticos y tratarlo de acuerdo a la práctica clínica. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra luego de la resolución completa de los eventos trombóticos de manera individual. En el caso de que se indique un agente bypass en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véase a continuación la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypass.

Revisión Enero 2022: FINAL.

7

Guía para el uso de agentes bypass en pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra

El tratamiento con agentes bypass se debe suspender el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

Los médicos deben comentar con todos los pacientes y/o cuidadores la dosis exacta y la pauta de los agentes bypass a utilizar, si fuera necesario, mientras reciban profilaxis con Hemlibra.

Hemlibra aumenta el potencial de coagulación del paciente. Por lo tanto, la dosis del agente bypass necesaria podría ser menor que la utilizada sin profilaxis con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con agentes bypass dependerán de la localización y extensión del sangrado, así como del estado clínico del paciente. Se debe evitar el uso de CCPa a menos que no haya otras opciones terapéuticas/alternativas disponibles. Si está indicado el uso de CCPa en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, la dosis inicial no debe superar las 50 U/kg y se recomiendan controles analíticos (incluyendo, pero no solo restringido a monitorización renal, pruebas plaquetarias y valoración de trombosis). Si el sangrado no está controlado con la dosis

inicial de CCPa de hasta 50 U/kg, las dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo consejo o supervisión médica que tenga en cuenta el control analítico para el diagnóstico de MAT o tromboembolismo y la verificación de los sangrados antes de administrar nuevas dosis. La dosis total de CCPa no debe superar las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. Los médicos responsables deben sopesar cuidadosamente el riesgo de MAT y tromboembolismo frente al riesgo de sangrado al considerar el tratamiento con CCPa que supere el máximo de 100 U/kg en las primeras 24 horas.

En los ensayos clínicos, no se han observado casos de MAT ni eventos trombóticos con el uso de FVII humano recombinante activado (rFVIIa) en monoterapia en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra.

La guía para la administración de agentes bypass debe seguirse durante al menos 6 meses tras la suspensión de la profilaxis con Hemlibra (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Revisión Enero 2022: FINAL.

8

Efectos de emicizumab en las pruebas de coagulación

Emicizumab restaura la actividad de cofactor de tenasa del factor VIII activado (FVIIIa) que falta. Las pruebas analíticas de coagulación basadas en la coagulación intrínseca, incluyendo el tiempo de coagulación activada (TCA) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), miden el tiempo de coagulación total, incluido el tiempo necesario para la activación del FVIII en FVIIIa por la trombina. Estas pruebas basadas en la vía intrínseca arrojarán tiempos de coagulación manifiestamente reducidos con emicizumab, ya que no necesita ser activado por la trombina. Por tanto, este tiempo de coagulación intrínseca manifiestamente reducido alterará todos los análisis de un único factor basados en el aPTT, como el análisis de la actividad del FVIII en una fase (véase Precauciones y advertencias, Tabla 1). Sin embargo, los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos no están afectados por emicizumab y pueden utilizarse para controlar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas para los análisis cromogénicos descritas más adelante.

Las pruebas cromogénicas de medición de actividad del factor VIII pueden estar fabricadas con proteínas de coagulación humanas o bovinas. Los análisis que contienen factores de coagulación humanos responden a emicizumab pero podrían sobreestimar su potencial hemostático clínico. En cambio, los análisis que contienen factores de coagulación bovinos no son sensibles a emicizumab (no se mide ninguna actividad) y pueden usarse para controlar la actividad del factor VIII endógeno o infundido, o para medir los inhibidores anti-FVIII.

Emicizumab permanece activo en presencia de inhibidores contra el factor VIII, por lo que dará lugar a un resultado falso negativo en los tests de Bethesda coagulativos para la inhibición funcional del factor VIII. En su lugar, puede usarse un test de Bethesda cromogénico que utilice una prueba cromogénica del factor VIII de origen bovino, insensible a emicizumab.

Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el verdadero efecto hemostático de emicizumab in vivo (el aPTT está claramente reducido y la actividad del factor VIII observada podría estar sobrestimada), sino que dan una indicación relativa del efecto procoagulante de emicizumab.

En resumen, las pruebas coagulativas basadas en la vía intrínseca en pacientes tratados con Hemlibra no se deben usar para controlar su actividad, determinar la posología para la reposición de factores o anticoagulación, ni medir los títulos de inhibidores del factor VIII. Se debe tener precaución si se usan pruebas analíticas coagulativas basadas en la vía intrínseca, ya que la interpretación errónea de sus resultados podría conducir a un tratamiento insuficiente de los pacientes con episodios de sangrado, lo que puede generar sangrados graves o potencialmente mortales.

Las pruebas analíticas alteradas y no alteradas por emicizumab se muestran en la Tabla 1 a continuación. Dada su prolongada vida media, estos efectos en las pruebas de coagulación pueden persistir hasta 6 meses después de la última dosis (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Revisión Enero 2022: FINAL.

9

Tabla 1. Resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por emicizumab

Resultados afectados por <u>emicizumab</u>	Resultados no afectados por <u>emicizumab</u>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). <input type="checkbox"/> <u>Test Bethesda (coagulativos) para títulos de inhibidores del factor VIII.</u> <input type="checkbox"/> <u>Análisis de un solo factor, basados en el aPTT de una fase.</u> <input type="checkbox"/> Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basada en <u>aPTT</u>. <input type="checkbox"/> <u>Tiempo de coagulación activada (TCA).</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Test Bethesda (cromogénicos bovinos) para títulos de inhibidores del FVIII.</u> • Tiempo de trombina (TT). • <u>Análisis de un solo factor, basados en el tiempo de protrombina (TP), de una fase.</u> • <u>Análisis cromogénicos de un solo factor distinto del FVIII¹.</u> • <u>Análisis inmunológicos (por ejemplo, ELISA, métodos turbidimétricos).</u> • <u>Pruebas genéticas de factores de coagulación (por ejemplo, factor V de Leiden, protrombina 20210).</u>
--	--

¹ Para hallar consideraciones importantes sobre los análisis de la actividad cromogénica del FVIII, véase Interacciones.

Población pediátrica

No se dispone de datos en niños < 1 año de edad. El sistema hemostático en desarrollo en los neonatos y lactantes es dinámico y cambiante y al hacer la valoración del beneficio-riesgo se deben tener en cuenta las concentraciones relativas de proteínas pro y anticoagulantes en estos pacientes, incluyendo el riesgo potencial de trombosis (por ejemplo, trombosis relacionada con el catéter venoso central).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Hemlibra y durante 6 meses después de finalizar el mismo (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad). No se dispone de datos sobre el efecto de Hemlibra sobre la fertilidad en humanos. Por lo tanto, se desconoce el efecto de emicizumab en la fertilidad masculina y femenina.

No hay estudios clínicos del uso de emicizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con Hemlibra. Se desconoce si emicizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o afectar la capacidad reproductiva. Hemlibra sólo se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto, teniendo en cuenta que, durante el embarazo y después del parto, el riesgo de trombosis aumenta y que varias complicaciones del embarazo se han relacionado con un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID).

Lactancia

Se desconoce si emicizumab se excreta en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de emicizumab sobre la producción de leche o su presencia en la leche materna. Se sabe que la IgG humana está presente en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Hemlibra luego de considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hemlibra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Interacciones

No se han realizado suficientes estudios de interacción entre fármacos o bien controlados con emicizumab.

La experiencia clínica indica que existe una interacción farmacológica entre emicizumab y los CCPa (véanse Precauciones y advertencias y Reacciones adversas).

Según los experimentos preclínicos, existe una posibilidad de hipercoagulabilidad con rFVIIa o FVIII con emicizumab. Emicizumab aumenta el potencial de coagulación, por lo que la dosis de rFVIIa o FVIII necesaria para lograr la hemostasia podría ser inferior a la utilizada sin profilaxis con Hemlibra.

En caso de complicación trombótica, el médico debe considerar suspender el tratamiento con rFVIIa o FVIII e interrumpir la profilaxis con Hemlibra según indicación clínica. Medidas adicionales deben estar adaptadas a las circunstancias clínicas individuales:

- La decisión sobre las modificaciones de dosis debe tener en cuenta la vida media de las medicaciones; en concreto, la interrupción de emicizumab puede no tener un efecto inmediato.
- La monitorización con un ensayo de método cromogénico FVIII puede guiar la administración de los factores de coagulación, y se pueden considerar pruebas de perfiles trombofílicos.

Hay una experiencia limitada con la administración concomitante de antifibrinolíticos con CCPa o rFVIIa a pacientes en profilaxis con Hemlibra. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de eventos tromboticos al administrar antifibrinolíticos sistémicos en combinación con CCPa o rFVIIa en pacientes tratados con Hemlibra.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Hemlibra se basa en los datos de los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización. Las reacciones adversas más graves notificadas en los ensayos clínicos con Hemlibra fueron microangiopatía trombotica (MAT) y los eventos tromboticos, que incluyen trombosis del seno cavernoso (TSC) y trombosis venosa superficial simultánea a necrosis cutánea (véanse Precauciones y advertencias y la información detallada a continuación).

Las RAMs más frecuentes notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis de Hemlibra fueron: reacciones en el lugar de inyección (20%), artralgia (15%) y cefalea (14%).

En total, tres pacientes (0,8%) de los ensayos clínicos que recibían profilaxis con Hemlibra suspendieron el tratamiento debido a RAMs, las cuales fueron MAT, necrosis cutánea simultánea con tromboflebitis superficial y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se basan en los datos de la vigilancia poscomercialización y los datos agrupados de cuatro ensayos clínicos de fase III (estudios en adultos y adolescentes [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, y BO39182 – HAVEN 4] y un estudio pediátrico [BH29992 – HAVEN 2]), en los cuales un total de 373 pacientes de sexo masculino con hemofilia A recibieron al menos una dosis de Hemlibra como profilaxis de rutina. Doscientos setenta y seis (71%) de los pacientes en los ensayos clínicos eran adultos, 47 (13%) eran adolescentes (≥ 12 a < 18 años), 55 (15%) eran niños (≥ 2 a < 12 años) y cinco (1%) eran lactantes y niños pequeños (de 1 mes a < 2 años). La mediana de la duración de la exposición en los estudios fue de 33 semanas (intervalo: de 0,1 a 94,3 semanas).

Las RAMs de los ensayos clínicos fase III y de la vigilancia poscomercialización se enumeran dentro de la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 2) Las categorías de frecuencia correspondientes para cada RAM se basan en la siguiente definición: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas de los ensayos clínicos HAVEN agrupados y vigilancia poscomercialización con Hemlibra

<u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Reacciones adversas (término preferido MedDRA)</u>	<u>Frecuencias</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Microangiopatía trombótica</u>	<u>Poco frecuente</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Cefalea</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Tromboflebitis superficial</u>	<u>Poco frecuente</u>
	<u>Trombosis del seno cavernoso*</u>	<u>Poco frecuente</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Diarrea</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Necrosis cutánea</u>	<u>Poco frecuente</u>
	<u>Angioedema</u>	<u>Poco frecuente</u>
	<u>Urticaria</u>	<u>Frecuente</u>
	<u>Erupción</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Artralgia</u>	<u>Muy frecuente</u>
	<u>Mialgia</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Reacción en el lugar de inyección</u>	<u>Muy frecuente</u>
	<u>Fiebre</u>	<u>Frecuente</u>

* Los trastornos vasculares son una Clasificación de órganos del sistema MedDRA secundaria para la trombosis del seno cavernoso.

Descripción de algunas reacciones adversas

Microangiopatía trombótica

En los ensayos clínicos agrupados fase III, se notificaron episodios de microangiopatía trombótica (MAT) en menos del 1% de los pacientes (3/373) y en el 9,7% de los pacientes (3/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa mientras estaban tratados con emicizumab. Las 3 MAT se dieron cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más durante un evento de tratamiento (véase Precauciones y advertencias). Los pacientes presentaron trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves en la actividad de ADAMTS13+. Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra después de la resolución de la MAT sin recurrencia.

Revisión Enero 2022: FINAL.

13

Episodios trombóticos

En los ensayos clínicos agrupados fase III, se notificaron episodios trombóticos graves en menos del 1% de los pacientes (2/373) y en el 6,5% de los pacientes (2/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa mientras estaban tratados con emicizumab. Ambos episodios trombóticos graves se dieron cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más durante un evento de tratamiento. Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra después de la resolución del episodio trombótico sin recurrencia (véase Precauciones y advertencias).

Caracterización de la interacción entre emicizumab y el tratamiento con CCPa en los ensayos clínicos pivotaes

Hubo 82 eventos de tratamiento con CCPa* en pacientes recibiendo profilaxis con Hemlibra, ocho de los cuales (10%) consistieron en una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más; dos de los ocho eventos estuvieron asociados con episodios trombóticos y tres a MAT (Tabla 3). Los eventos restantes de tratamiento con CCPa no se asociaron a ningún caso de MAT o episodios trombóticos. De todos los eventos de tratamiento con CCPa, el 68% consistió en una sola infusión < 100 U/kg.

Tabla 3. Caracterización del tratamiento con CCPa* en los estudios clínicos agrupados fase III

<u>Duración del tratamiento con CCPa</u>	<u>Cantidad acumulada media de CCPa durante 24 horas</u>		
	<u>(U/kg/24 horas)</u>		
	<u>< 50</u>	<u>50 - 100</u>	<u>> 100</u>
<u>< 24 horas</u>	<u>9</u>	<u>47</u>	<u>13</u>

<u>24 – 48 horas</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>1^b</u>
<u>> 48 horas</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>7_{a,a,a,b}</u>

* Un evento de tratamiento con CCPa se define como todas las dosis de CCPa recibidas por un paciente, por cualquier motivo, hasta que hubiera un período sin tratamiento de 36 horas. Incluye todos los casos del tratamiento con CCPa excluyendo aquellos en los 7 primeros días y aquellos que tuvieron lugar en los 30 días posteriores a la suspensión del tratamiento con Hemlibra. ^a Microangiopatía trombótica.

^b Episodio trombótico.

Revisión Enero 2022: FINAL.

14

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLI) fueron muy frecuentes (20%) en los ensayos clínicos. Todas las RLI observadas en los ensayos clínicos con Hemlibra se consideraron no graves y de intensidad de leve a moderada y el 95% se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de RLI notificados con más frecuencia fueron eritema en el lugar de inyección (11%), dolor en el lugar de inyección (4%) y prurito en el lugar de inyección (3%).

Población pediátrica

La población pediátrica estudiada comprende un total de 107 pacientes, 5 de los cuales (5%) eran lactantes y niños pequeños (entre 1 mes y menos de 2 años de edad), 55 (51%) eran niños (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 47 (44%) eran adolescentes (entre 12 y menos de 18 años de edad).

En general, el perfil de seguridad de Hemlibra fue uniforme en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Hemlibra® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar
a ANMAT responde al 0800-333-1234”

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: B02BX06.

Grupo farmacoterapéutico: Sangre y órganos hematopoyéticos; antihemorrágicos; otros hemostáticos sistémicos.

Revisión Enero 2022: FINAL.

15

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado inmunoglobulina G4 (IgG4) con una estructura de anticuerpo biespecífico.

Emicizumab une el factor IX activado y el factor X para restaurar el funcionamiento del factor VIII activado deficiente, que es necesario para una hemostasia efectiva.

Emicizumab no presenta ninguna relación estructural ni homología de secuencia con el factor VIII y, por tanto, no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos del factor VIII.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento profiláctico con Hemlibra reduce el aPTT y aumenta la actividad del factor VIII observada (utilizando un análisis cromogénico con factores de coagulación humanos). Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el verdadero efecto hemostático de emicizumab in vivo (el aPTT está claramente reducido y la actividad del factor VIII observada podría estar sobrestimada), sino que dan una estimación relativa del efecto pro-coagulante de emicizumab.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia de Hemlibra para la profilaxis de rutina en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores FVIII en cuatro estudios clínicos (tres estudios en adultos y adolescentes [HAVEN 3, HAVEN 1 y HAVEN 4] y un estudio pediátrico [HAVEN 2]).

Estudios clínicos en adultos y adolescentes

Pacientes (≥ 12 años y > 40 kg) con hemofilia A sin inhibidores del FVIII (estudio BH30071 – HAVEN 3)

El estudio HAVEN 3 era un estudio clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto con 152 pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg) con hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII que previamente habían recibido tratamiento episódico (“a demanda”) o profiláctico con FVIII. Los pacientes recibieron Hemlibra por vía subcutánea, 3 mg/kg una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas, seguido de 1,5 mg/kg una vez a la semana (grupos A y D) o 3 mg/kg cada dos semanas (grupo B), o sin profilaxis (grupo C). Los pacientes del grupo C pudieron cambiar al tratamiento con Hemlibra (3 mg/kg cada dos semanas) tras completar al menos 24 semanas sin profilaxis. Para los grupos A y B, se permitió un incremento de la dosis hasta 3 mg/kg a la semana luego de 24 semanas para los pacientes que experimentaron dos o más sangrados considerados relevantes (esto es, sangrados espontáneos y clínicamente significativos que tengan lugar en equilibrio dinámico). Los pacientes del grupo D podían llegar a un incremento de la dosis después de la segunda hemorragia significativa. En el momento del análisis primario, cinco pacientes tuvieron un incremento de su dosis de mantenimiento.

Revisión Enero 2022: FINAL.

16

Se aleatorizaron con un ratio 2:2:1 ochenta y nueve pacientes, que previamente habían recibido tratamiento episódico (“a demanda”) con FVIII, para recibir Hemlibra una vez por semana (grupo A; N = 36), cada dos semanas (grupo B; N = 35) o sin profilaxis (grupo C; N = 18), con estratificación por tasa de sangrado previa de 24 semanas (< 9 o ≥ 9). Se incluyeron sesenta y tres pacientes en tratamiento profiláctico previo con FVIII en el grupo D para recibir Hemlibra (1,5 mg/kg una vez por semana).

El objetivo principal del estudio era evaluar, en pacientes tratados anteriormente con FVIII episódico, la eficacia de la profilaxis semanal con Hemlibra (grupo A) o cada dos semanas (grupo B) en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo C) según el número de sangrados que requirieron tratamiento con factores de coagulación (véase Tabla 4). Otros objetivos del estudio incluyeron la evaluación de la comparación aleatorizada de los grupos A o B, y el grupo C para la eficacia de la profilaxis con Hemlibra en la reducción del número de todos los sangrados, los sangrados espontáneos, los sangrados articulares y los sangrados de las articulaciones diana (véase Tabla 4), además de evaluar la preferencia de tratamiento del paciente mediante una encuesta.

La eficacia de la profilaxis con Hemlibra también se comparó con el tratamiento profiláctico previo con FVIII (grupo D) en pacientes que habían participado en un estudio no intervencional (NIS por sus siglas en inglés) antes de su incorporación (véase Tabla 5). En esta comparación, solo se incluyeron pacientes del NIS ya que se recogieron datos de sangrado y tratamiento con el mismo nivel de detalle que en HAVEN 3.

El NIS es un estudio observacional con el objetivo principal de recoger datos clínicos detallados acerca de los episodios de sangrado y el uso de medicación para hemofilia en pacientes con hemofilia A, fuera de un estudio intervencional.

Pacientes (≥ 12 años) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII (estudio BH29884 – HAVEN 1)

El estudio HAVEN 1, era un estudio clínico, aleatorizado y multicéntrico, en 109 varones adolescentes y adultos (≥ 12 años) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que habían recibido anteriormente tratamiento episódico o profiláctico con agentes bypass (CCPa y rFVIII). En el estudio, los pacientes recibieron semanalmente profilaxis con Hemlibra (grupos A, C y D), 3 mg/kg una vez por semana durante cuatro semanas seguidos de 1,5 mg/kg por semana en adelante o ninguna profilaxis (grupo B). Los pacientes randomizados del grupo B pudieron cambiar a profilaxis con Hemlibra después de completar al menos 24 semanas sin profilaxis. Se permitió un incremento de la dosis hasta 3 mg/kg una vez por semana después de 24 semanas de profilaxis con Hemlibra para los pacientes que experimentaron dos o más sangrados considerados relevantes (esto es, sangrados espontáneos y clínicamente significativos verificados que tengan lugar en equilibrio dinámico). En el momento del análisis interino, dos pacientes incrementaron la dosis de mantenimiento hasta 3 mg/kg una vez por semana.

Cincuenta y tres pacientes anteriormente tratados con agentes bypass episódicos (“a demanda”) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir profilaxis con Hemlibra (grupo A) o ninguna profilaxis (grupo B), con estratificación por tasa de sangrados previa en 24 semanas (< 9 o ≥ 9).

Revisión Enero 2022: FINAL.

17

Cuarenta y nueve pacientes tratados anteriormente con agentes bypass profilácticos fueron incluidos en el grupo C para recibir profilaxis con Hemlibra. Siete pacientes previamente tratados con agentes bypass episódicos (“a demanda”) que habían participado en el estudio NIS antes del reclutamiento, pero que no pudieron ser incluidos en HAVEN 1 antes del cierre de los grupos A y B, fueron incluidos en el grupo D para recibir profilaxis con Hemlibra.

El objetivo principal del estudio era evaluar, en pacientes previamente tratados con agentes bypass episódicos (“a demanda”), el efecto del tratamiento de profilaxis con Hemlibra semanal en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo A frente a grupo B) en el número de sangrados que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de la suspensión) (véase Tabla 6). Otros objetivos secundarios de la comparación aleatorizada de los grupos A y B fueron la eficacia de la profilaxis con Hemlibra semanal en la reducción del número de todos los sangrados, los sangrados espontáneos, los sangrados articulares y los sangrados de las articulaciones diana (véase Tabla 6), además de evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL por sus siglas en inglés) y el estado de salud de los pacientes (véanse Tablas 9 y 10). El tiempo medio de exposición (+DE) en todos los pacientes del estudio fue de 21,38 semanas (12,01). En cada grupo de tratamiento, el tiempo medio de exposición (+DE) fue de 28,86 semanas (8,37) en el grupo A, 8,79 (3,62) en el grupo

B, 21,56 (11,85) en el grupo C y 7,08 (3,89) en el grupo D. Un paciente del grupo A se retiró del estudio antes del inicio de Hemlibra.

El estudio evaluó también la eficacia de la profilaxis con Hemlibra semanal en comparación con los agentes bypass episódicos (“a demanda”) y profilácticos anteriores (comparaciones separadas) en pacientes que habían participado en el NIS antes del reclutamiento (grupos A y C, respectivamente) (véase Tabla 7).

Pacientes (≥ 12 años) con hemofilia A con o sin inhibidores del factor VIII (estudio BO39182 – HAVEN 4)

Se evaluó Hemlibra en un estudio clínico fase III de un único grupo, multicéntrico con 41 pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg) que tienen hemofilia A con inhibidores de FVIII o hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII que previamente habían recibido tratamiento episódico (“a demanda”) o profiláctico con agentes bypass o FVIII. Los pacientes recibieron profilaxis con Hemlibra – 3 mg/kg una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas, seguido de 6 mg/kg cada cuatro semanas.

El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia de la profilaxis con Hemlibra administrado cada cuatro semanas para mantener un control del sangrado adecuado, según el número de sangrados tratados. Otros objetivos fueron evaluar la eficacia clínica de la profilaxis con Hemlibra en todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados (véase Tabla 8). Además de evaluar la preferencia de tratamiento del paciente mediante una encuesta.

Revisión Enero 2022: FINAL.

18

Resultados de eficacia en adultos y adolescentes

HAVEN 3

Los resultados de eficacia de la profilaxis con Hemlibra, comparados con la no profilaxis respecto a la tasa de sangrados tratados, todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados, se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Estudio HAVEN 3: tasa anual de sangrado para el grupo de profilaxis con Hemlibra frente al grupo sin profilaxis en pacientes ≥ 12 años sin inhibidores del factor VIII

<u>Variable</u>	<u>Grupo C: sin profilaxis</u> (N = 18)	<u>Grupo A: Hemlibra</u> <u>1,5 mg/kg semanal</u> (N = 36)	<u>Grupo B: Hemlibra</u> <u>3 mg/kg cada 2 semanas</u> (N = 35)
<u>Sangrados tratados</u>			
<u>ABR (por sus siglas en inglés) (IC 95%)</u>	<u>38,2 (22,9; 63,8)</u>	<u>1,5 (0,9; 2,5)</u>	<u>1,3 (0,8; 2,3)</u>
<u>% de reducción (RR), p- valor</u>	<u>NA</u>	<u>96% (0,04),</u> <u>□□0,0001</u>	<u>97% (0,03),</u> <u>□□0,0001</u>
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)</u>	<u>0,0 (0,0; 18,5)</u>	<u>55,6 (38,1; 72,1)</u>	<u>60,0 (42,1; 76,1)</u>
<u>Mediana de la ABR (RIQ)</u>	<u>40,4 (25,3; 56,7)</u>	<u>0 (0; 2,5)</u>	<u>0 (0; 1,9)</u>
<u>Todos los sangrados</u>			
<u>ABR (IC 95%)</u>	<u>47,6 (28,5; 79,6)</u>	<u>2,5 (1,6; 3,9)</u>	<u>2,6 (1,6; 4,3)</u>
<u>% de reducción (RR), p- valor</u>	<u>NA</u>	<u>95% (0,05), <</u> <u>0,0001</u>	<u>94% (0,06),</u> <u>< 0,0001</u>
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)</u>	<u>0 (0,0;18,5)</u>	<u>50 (32,9; 67,1)</u>	<u>40 (23,9; 57,9)</u>

Revisión Enero 2022: FINAL.

19

Tabla 4. Estudio HAVEN 3: tasa de sangrado anual para el grupo de profilaxis con Hemlibra frente al grupo sin profilaxis en pacientes ≥ 12 años sin inhibidores del factor VIII (continuación)

<u>Variable</u>	<u>Grupo C: sin profilaxis (N = 18)</u>	<u>Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 36)</u>	<u>Grupo B: Hemlibra 3 mg/kg cada 2 semanas (N = 35)</u>
<u>Sangrados espontáneos tratados</u>			
<u>ABR (IC 95%)</u>	<u>15,6 (7,6; 31,9)</u>	<u>1,0 (0,5; 1,9)</u>	<u>0,3 (0,1; 0,8)</u>
<u>% de reducción (RR), p- valor</u>	<u>NA</u>	<u>94% (0,06), < 0,0001</u>	<u>98% (0,02), < 0,0001</u>
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)</u>	<u>22,2 (6,4; 47,6)</u>	<u>66,7 (49,0; 81,4)</u>	<u>88,6 (73,3; 96,8)</u>
<u>Sangrados articulares tratados</u>			
<u>ABR (IC 95%)</u>	<u>26,5 (14,67; 47,79)</u>	<u>1,1 (0,59; 1,89)</u>	<u>0,9 (0,44; 1,67)</u>
<u>% de reducción (RR), p- valor</u>	<u>NA</u>	<u>96% (0,04), < 0,0001</u>	<u>97% (0,03), < 0,0001</u>
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)</u>	<u>0 (0; 18,5)</u>	<u>58,3 (40,8; 74,5)</u>	<u>74,3 (56,7; 87,5)</u>
<u>Sangrados de las articulaciones diana tratadas</u>			
<u>ABR (IC 95%)</u>	<u>13,0 (5,2; 32,3)</u>	<u>0,6 (0,3; 1,4)</u>	<u>0,7 (0,3; 1,6)</u>
<u>% de reducción (RR), p- valor</u>	<u>NA</u>	<u>95% (0,05), <0,0001</u>	<u>95% (0,05), <0,0001</u>
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)</u>	<u>27,8 (9,7; 53,5)</u>	<u>69,4 (51,9; 83,7)</u>	<u>77,1 (59,9; 89,6)</u>

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y pvalor del Test de Wald Estratificado que compara la tasa de sangrado entre los grupos especificados.

Grupo C: incluye solo el período sin profilaxis.

Las definiciones de sangrado se han adaptado según los criterios de la ISTH. Sangrados tratados = sangrados tratados con FVIII.

Todos los sangrados = sangrados tratados y no tratados con FVIII.

En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis. Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

ABR = tasa anual de sangrado; IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75; NA = no aplica.

En el análisis intrapaciente del estudio clínico HAVEN 3, la profilaxis con Hemlibra dio lugar a una reducción (68%) estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) de la tasa de sangrados para los episodios tratados en comparación con la profilaxis anterior con FVIII recogida en el NIS antes del reclutamiento (véase Tabla 5).

Tabla 5. Estudio HAVEN 3: comparación intrapaciente de la tasa anual de sangrado (sangrados tratados) con profilaxis con Hemlibra frente a profilaxis anterior con FVIII

<u>Variable</u>		<u>Grupo D NIS: Profilaxis con FVIII anterior (N = 48)</u>	<u>Grupo D: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 48)</u>
<u>Mediana del período de eficacia (en semanas)</u>		<u>30,1</u>	<u>33,7</u>
	<u>Sangrados tratados</u>		
<u>ABR (IC 95%)</u>		<u>4,8 (3,2; 7,1)</u>	<u>1,5 (1; 2,3)</u>
<u>% de reducción (RR), p-valor</u>		<u>68% (0,32), < 0,0001</u>	
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)</u>		<u>39,6 (25,8; 54,7)</u>	<u>54,2 (39,2; 68,6)</u>
<u>Mediana de la ABR (RIQ)</u>		<u>1,8 (0; 76)</u>	<u>0 (0; 2,1)</u>

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y pvalor del Test de Wald Estratificado que compara ABR entre grupos especificados.

Datos del comparador intrapaciente del NIS. Solo se incluyen pacientes que participaron en el NIS y en el HAVEN 3. En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.

Sangrados tratados = sangrados tratados con FVIII. Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH. ABR = tasa anual de sangrado; IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75.

Aunque se observó una mayor adherencia en la profilaxis con emicizumab que en la profilaxis previa con FVIII, no se pudo identificar diferencias en los ABR de pacientes con $\geq 80\%$ o $< 80\%$ de cumplimiento de las dosis de profilaxis con FVIII de acuerdo con los requisitos de ficha técnica (los datos deben interpretarse con precaución debido a tamaños de muestras pequeñas).

Debido a la corta vida media de FVIII, no se considera ningún efecto de arrastre después de interrumpir el tratamiento. Solo las primeras cinco dosis de emicizumab tuvieron que administrarse bajo supervisión para garantizar la seguridad y el dominio de la técnica de inyección. De forma similar a la profilaxis con FVIII, se permitió la autoadministración en casa para todas las dosis posteriores de emicizumab.

Todos los pacientes fueron tratados por expertos en hemofilia que confirmaron que se había administrado una profilaxis con FVIII adecuada a aquellos pacientes que se incluyeron en la comparación intrapaciente, respaldando la equivalencia en el uso de la profilaxis habitual en todos los sitios y pacientes.

HAVEN 1

Los resultados de eficacia de la profilaxis con Hemlibra, comparados con la no profilaxis respecto a la tasa de sangrados tratados, todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados,

los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados, se muestran en la Tabla 6.

Revisión Enero 2022: FINAL.

21

Tabla 6. HAVEN 1: tasa anual de sangrado para el grupo de profilaxis con Hemlibra frente al grupo sin profilaxis en pacientes ≥ 12 años con inhibidores del factor VIII

<u>Variable</u>	<u>Grupo B: sin profilaxis (N = 18)</u>	<u>Grupo A: 1,5 mg/kg de Hemlibra semanal (N = 35)</u>
<u>Sangrados tratados</u>		
<u>ABR (por sus siglas en inglés) (IC 95 %)</u>	<u>23,3 (12,33; 43,89)</u>	<u>2,9 (1,69; 5,02)</u>
<u>% de reducción (RR), p-valor</u>	<u>87 % (0,13), < 0,0001</u>	
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)</u>	<u>5,6 (0,1; 27,3)</u>	<u>62,9 (44,9; 78,5)</u>
<u>Mediana de la ABR (RIQ)</u>	<u>18,8 (12,97; 35,08)</u>	<u>0 (0; 3,73)</u>
<u>Todos los sangrados</u>		
<u>ABR (IC 95 %)</u>	<u>28,3 (16,79; 47,76)</u>	<u>5,5 (3,58; 8,60)</u>
<u>% de reducción (RR), p-valor</u>	<u>80 % (0,20), < 0,0001</u>	
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)</u>	<u>5,6 (0,1; 27,3)</u>	<u>37,1 (21,5; 55,1)</u>
<u>Sangrados espontáneos tratados</u>		
<u>ABR (IC 95 %)</u>	<u>16,8 (9,94; 28,30)</u>	<u>1,3 (0,73; 2,19)</u>
<u>% de reducción (RR), p-valor</u>	<u>92 % (0,08), < 0,0001</u>	
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)</u>	<u>11,1 (1,4; 34,7)</u>	<u>68,6 (50,7; 83,1)</u>

Tabla 6. HAVEN 1: tasa anual de sangrado para el grupo de profilaxis con Hemlibra frente al grupo sin profilaxis en pacientes ≥ 12 años con inhibidores del factor VIII (continuación)

<u>Variable</u>	<u>Grupo B: sin profilaxis (N = 18)</u>	<u>Grupo A: 1,5 mg/kg de Hemlibra semanal (N = 35)</u>
<u>Sangrados articulares tratados</u>		
<u>ABR (IC 95 %)</u>	<u>6,7 (1,99; 22,42)</u>	<u>0,8 (0,26; 2,20)</u>
<u>% de reducción (RR), p-valor</u>	<u>89 % (0,11), 0,0050</u>	
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)</u>	<u>50,0 (26,0; 74,0)</u>	<u>85,7 (69,7; 95,2)</u>
<u>Sangrados de las articulaciones diana tratadas</u>		
<u>ABR (IC 95 %)</u>	<u>3,0 (0,96; 9,13)</u>	<u>0,1 (0,03; 0,58)</u>
<u>% de reducción (RR), p-valor</u>	<u>95 % (0,05), 0,0002</u>	
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)</u>	<u>50,0 (26,0; 74,0)</u>	<u>94,3 (80,8; 99,3)</u>

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y pvalor del Test de Wald Estratificado que compara la tasa de sangrado entre los grupos especificados.

Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.

Las definiciones de sangrado se han adaptado según los criterios de la ISTH. Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypass.

Todos los sangrados = sangrados tratados y no tratados con agentes bypass.

En los pacientes a los que se les aumentó la dosis solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.

Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas. ABR = tasa anual de sangrado; IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75.

En el análisis intrapaciente de HAVEN 1, la profilaxis con Hemlibra dio lugar a una reducción estadística ($p = 0,0003$) y clínicamente significativa (79%) de la tasa de sangrados para los episodios tratados en comparación con la profilaxis anterior con agentes bypass recogida en el NIS antes de la inclusión (véase Tabla 5).

Tabla 7. HAVEN 1: comparación intrapaciente de la tasa anual de sangrado (sangrados tratados) con profilaxis con Hemlibra frente a profilaxis previa con agentes bypass (pacientes del NIS)

<u>Variable</u>	<u>Grupo C_{del NIS}: profilaxis previa con agente bypassante (N □ 24)</u>	<u>Grupo C: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N □ 24)</u>
<u>Sangrados tratados</u>		
<u>ABR (IC del 95%)</u>	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
<u>% de pacientes con 0 sangrados (IC del 95%)</u>	<u>12,5 (2,7; 32,4)</u>	<u>70,8 (48,9; 87,4)</u>
<u>Mediana de la ABR (RIQ)</u>	<u>12,0 (5,73; 24,22)</u>	<u>0,0 (0,00; 2,23)</u>
<u>% de reducción (RR), p-valor</u>	79% (0,21), 0,0003	

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y el p-valor, del test de Wald Estratificado que compara la ABR entre los grupos especificados.

Datos del comparador intrapaciente del NIS.

Solo se incluye a los pacientes que participaron en el NIS y en el estudio HAVEN 1.

En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypass.

Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH.

ABR = tasa anual de sangrado IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico percentil 25 y percentil 75.

Aunque se observó una mayor adherencia en la profilaxis con emicizumab que en la profilaxis previa con agentes bypass, no se pudo identificar diferencias en los ABR de pacientes con $\geq 80\%$ o $< 80\%$ de cumplimiento de las dosis de profilaxis con agentes bypass de acuerdo con los requisitos de ficha técnica (los datos deben interpretarse con precaución debido a tamaños de muestra pequeños).

Debido a la corta vida media de los agentes bypass, no se considera ningún efecto de arrastre después de interrumpir el tratamiento.

Solo las primeras cinco dosis de emicizumab tuvieron que administrarse bajo supervisión para garantizar la seguridad y el dominio de la técnica de inyección. De forma similar a la profilaxis con agentes bypass, se permitió la autoadministración en casa para todas las dosis posteriores de emicizumab.

HAVEN 4

Los resultados de eficacia del análisis primario de la profilaxis con Hemlibra cada cuatro semanas respecto a la tasa de sangrados tratados, todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados, se muestran en la Tabla 8. Se evaluó la eficacia en cuarenta y un pacientes ≥ 12 años con una mediana del tiempo de observación de 25, 6 semanas (rango 24,1 – 29,4).

Tabla 8. HAVEN 4: tasa anual de sangrado con profilaxis con Hemlibra en pacientes ≥ 12 años con o sin inhibidores del factor VIII

Variable	<u>Hemlibra 6 mg/kg Q4W</u>		
	<u>ABR (IC 95%)^a</u>	<u>Mediana de ABR (RIQ)^b</u>	<u>% 0 sangrados (IC 95%)</u>
<u>N</u>	<u>41</u>	<u>41</u>	<u>41</u>
<u>Sangrados tratados</u>	<u>2,4 (1,4; 4,3)</u>	<u>0,0 (0,0; 2,1)</u>	<u>56,1 (39,7; 71,5)</u>
<u>Todos los sangrados</u>	<u>4,5 (3,1; 6,6)</u>	<u>2,1 (0,0; 5,9)</u>	<u>29,3 (16,1; 45,5)</u>
<u>Sangrados espontáneos tratados</u>	<u>0,6 (0,3;1,5)</u>	<u>0,0 (0,0; 0,0)</u>	<u>82,9 (67,9; 92,8)</u>
<u>Sangrados articulares tratados</u>	<u>1,7 (0,8; 3,7)</u>	<u>0,0 (0,0; 1,9)</u>	<u>70,7 (54,5; 83,9)</u>
<u>Sangrados en las articulaciones diana tratados</u>	<u>1,0 (0,3; 3,3)</u>	<u>0,0 (0,0;0,0)</u>	<u>85,4 (70,8; 94,4)</u>

^a Calculado con un modelo de regresión binomial negativa (RBN). ^b

ABR calculada.

Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH.

Sangrados tratados = sangrados tratados con FVIII o rFVIIa.

Todos los sangrados = sangrados tratados y no tratados con FVIII o rFVIIa.

Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas. ABR = tasa anual de sangrado, IC = intervalo de confianza; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75; Q4W (por sus siglas en inglés) = profilaxis una vez cada cuatro semanas.

Resultados de las medidas relacionadas con la salud de adultos y adolescentes

Los estudios clínicos HAVEN en adultos y adolescentes, evaluaron los resultados de calidad de vida relacionados con la hemofilia, notificados por los pacientes mediante el cuestionario de Calidad de Vida Específico para Hemofilia (Haem-A-QoL) para adultos (> 18 años) y su versión adolescente (Haemo-QoL-SF, de 8 a < 18 años), la Puntuación de Salud Física (es decir, hinchazón dolorosa, presencia de dolor en las articulaciones, dolor al moverse, dificultad para caminar lejos y necesitar más tiempo para prepararse) y la puntuación total (resumen de todas las puntuaciones) fueron puntos finales de interés definidos en el protocolo. Para medir el cambio en el estado de salud, se examinó la Puntuación del Índice de Utilidad (IUS por sus siglas en inglés) y la escala visual analógica del Cuestionario EuroQoL Five-Dimension-Five Levels (EQ-5D-5L).

HAVEN 1 resultados relacionados con la salud

En este estudio, las Puntuaciones Totales basales (media = 41,14 y 44,58 respectivamente) y las puntuaciones en la escala de la Salud Física (media = 52,41 y 57,19 respectivamente) fueron similares con profilaxis con Hemlibra y sin profilaxis. En la Tabla 9 se proporciona un resumen de la comparación entre el grupo de profilaxis con Hemlibra (grupo A) y el grupo sin profilaxis (grupo B) en la Puntuación Total en el Haem-A-QoL y en la escala de Salud Física después de 24 semanas de tratamiento ajustando por los valores basales. La profilaxis con Hemlibra semanal reveló una mejora estadística y clínicamente significativa en comparación con la ausencia de profilaxis en las variables preespecificadas en el Haem-A-QoL y en la escala de Salud Física en la evaluación de la semana 25.

Tabla 9. HAVEN 1: cambio en la Salud Física y Puntuación Total del Haem-A-QoL de los pacientes ≥ 18 años con inhibidores del factor VIII con profilaxis con Hemlibra frente a la ausencia de profilaxis

<u>Haem-A-QoL en la semana 25</u>	<u>Grupo B: Sin profilaxis (N = 14)</u>	<u>Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 25)</u>
<u>Puntuación de Salud física (rango 0 a 100)</u>		
<u>Media ajustada</u>	54,17	32,61
<u>Diferencia en las medias ajustadas (IC 95%)</u>	21,55 (7,89; 35,22)	
<u>p-valor</u>	0,0029	
<u>Puntuación total (rango de 0 a 100)</u>		
<u>Media ajustada</u>	<u>43,21</u>	<u>29,2</u>
<u>Diferencia en las medias ajustadas (IC 95%)</u>	<u>14,01 (5,56; 22,45)</u>	

Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.

En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis. Los pacientes expuestos a emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

Las escalas del Haem-A-QoL van de 0 a 100; las puntuaciones más bajas son reflejo de una mejor CVRS.

Diferencia clínicamente significativa: Puntuación total: 7 puntos; Salud física: 10 puntos.

Los análisis se basan en datos de individuos que proporcionan respuestas tanto a nivel basal como en las evaluaciones a la semana 25.

HAVEN 1 resultados en el estado de salud

En la Tabla 10 se proporciona un resumen de la comparación entre el grupo de profilaxis con Hemlibra (grupo A) y el grupo sin profilaxis (grupo B) en la escala del índice de utilidad del EQ5D-5L y la escala visual analógica después de 24 semanas de tratamiento ajustando por los valores basales.

Tabla 10. HAVEN 1: Puntuaciones en el EQ-5D-5L de los pacientes ≥ 12 años en la semana 25

Puntuaciones <u>en el EQ-5D-5L</u> después de 24 semanas	Grupo B: Sin <u>profilaxis</u> (N □ 16)	Grupo A: Hemlibra <u>1,5 mg/kg</u> <u>semanal</u> (N □ 29)
Escala Visual Analógica		
Media ajustada	74,36	84,08
Diferencia en las medias ajustadas (IC 95%)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Puntuación del <u>Índice de Utilidad</u>		
Media ajustada	0,65	0,81
Diferencia en las medias ajustadas (IC 95%)	-0,16 (-0,25; -0,07)	

Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.

En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.

Los pacientes expuestos a emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida.

Diferencia clínicamente significativa: EVA: 7 puntos, Puntuación del Índice de Utilidad: 0,07 puntos.

Los análisis se basan en datos de individuos que proporcionaron respuestas tanto a nivel basal como en las evaluaciones a la semana 25.

Estudio clínico en pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (edad < 12 años o 12 – 17 años y < 40 kg de peso) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII (estudio BH29992 – HAVEN 2)

La profilaxis semanal con Hemlibra se evaluó en un estudio clínico abierto y multicéntrico de un solo grupo en pacientes pediátricos(edad □ 12 años o 12 a 17 años y □ 40 kg de peso) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII. Los pacientes recibieron profilaxis con Hemlibra a 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante.

El estudio evaluó la farmacocinética, seguridad y eficacia, incluida la eficacia de la profilaxis con Hemlibra semanal en comparación con el tratamiento episódico y profiláctico anterior con agentes bypass en pacientes que habían participado en el NIS antes del reclutamiento (comparación intrapaciente).

HAVEN 2 resultados pediátricos de eficacia (análisis interino)

En el momento del análisis interino, se evaluó la eficacia en 59 pacientes < 12 años y que habían recibido profilaxis semanal con Hemlibra durante al menos 12 semanas, incluidos cuatro pacientes < 2 años, 17 pacientes de 2 a < 6 años y 38 pacientes de 6 a < 12 años. Se calcularon la tasa anual de sangrado y el porcentaje de pacientes con 0 sangrados (véase Tabla 11). La mediana del tiempo de observación para estos pacientes fue de 29,6 semanas (rango: 18,4 a 63,0 semanas).

Revisión Enero 2022: FINAL.

27

Tabla 11. HAVEN 2: descripción general de la eficacia (análisis interino)

<u>Variable</u>	<u>ABR (IC 95%)^a</u> <u>N = 59^b</u>	<u>Mediana de la ABR</u> <u>(RIQ)^c</u> <u>N = 59^b</u>	<u>% con cero sangrados</u> <u>(IC 95%)</u> <u>N = 59^b</u>
<u>Sangrados tratados</u>	<u>0,3 (0,1; 0,5)</u>	<u>0 (0; 0)</u>	<u>86,4 (75; 94)</u>
<u>Todos los sangrados</u>	<u>3,8 (2,2; 6,5)</u>	<u>0 (0; 3,4)</u>	<u>55,9 (42,4; 68,8)</u>
<u>Sangrados espontáneos tratados</u>	<u>0 (0; 0,2)</u>	<u>0 (0; 0)</u>	<u>98,3 (90,9; 100)</u>
<u>Sangrados articulares tratados</u>	<u>0,2 (0,1; 0,4)</u>	<u>0 (0; 0)</u>	<u>89,8 (79,2; 96,2)</u>
<u>Sangrados en las articulaciones diana tratados</u>	<u>0,1 (0; 0,7)</u>	<u>0 (0; 0)</u>	<u>96,6 (88,3; 99,6)</u>

ABR = tasa anual de sangrado; IC = intervalo de confianza; RIQ = rango intercuartílico; percentil 25 y percentil 75. ^a Calculado con un modelo de regresión binomial negativa (RBN).

^b Datos de eficacia de pacientes tratados < 12 años que habían estado en el estudio HAVEN 2 durante al menos 12 semanas (N = 59), ya que el estudio tenía como objetivo principal investigar el efecto del tratamiento según la edad. ^c ABR calculada.

Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH.

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypass.

Todos los sangrados = sangrados tratados y no tratados con agentes bypass.

Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

En el análisis intrapaciente, la profilaxis con Hemlibra dio lugar a una reducción clínicamente significativa (98%) de la tasa de sangrados tratados en 18 pacientes pediátricos que recibieron al menos 12 semanas de profilaxis con Hemlibra en comparación con su tasa de sangrados recogida en el NIS antes del reclutamiento (Tabla 12).

Tabla 12. HAVEN 2: comparación intrapaciente de la tasa anual de sangrado (sangrados tratados) con profilaxis con Hemlibra frente a profilaxis previa con agentes bypass

<u>Variable</u>	<u>Tratamiento anterior con agentes bypass* (N = 18)</u>	<u>Profilaxis con Hemlibra (N = 18)</u>
<u>Sangrados tratados</u>		
<u>ABR (IC 95%)</u>	<u>19,8 (15,3; 25,7)</u>	<u>0,4 (0,15; 0,88)</u>
<u>% de reducción RR</u>	<u>98%</u> <u>0,02</u>	
<u>% de pacientes con cero hemorragias (IC 95%)</u>	<u>5,6 (0,1; 27,3)</u>	<u>77,8 (52,4; 93,6)</u>
<u>Mediana de la ABR (RIQ)</u>	<u>16,2 (11,49; 25,78)</u>	<u>0 (0; 0)</u>

* Tratamiento profiláctico previo para 15 de los 18 pacientes; tratamiento episódico previo (“a demanda”) para 3 sujetos.

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y pvalor del Test de Wald Estratificado que compara la tasa de sangrado entre los grupos especificados.

Datos del comparador intrapaciente del NIS.

Solo se incluyen pacientes que participaron en el NIS y en el estudio HAVEN 2.

Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH.

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypass.

Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas. ABR = tasa anual de sangrados; IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico; percentil 25 y percentil 75.

Aunque se observó una mayor adherencia en la profilaxis con emicizumab que en la profilaxis previa con agentes bypass, no se pudo identificar diferencias en los ABR de pacientes con $\geq 80\%$ o $< 80\%$ de cumplimiento de las dosis de profilaxis con agentes bypass de acuerdo con los requisitos de ficha técnica (los datos deben interpretarse con precaución debido a tamaños de muestra pequeños).

Debido a la corta vida media de los agentes bypass, no se considera ningún efecto de arrastre después de interrumpir el tratamiento.

Solo las primeras cinco dosis de emicizumab tuvieron que administrarse bajo supervisión para garantizar la seguridad y el dominio de la técnica de inyección. De forma similar a la profilaxis con agentes bypass, se permitió la autoadministración en casa para todas las dosis posteriores de emicizumab.

Resultados pediátricos relacionados con la salud

HAVEN 2 resultados relacionados con la salud

En HAVEN 2, se evaluó la HRQoL en la semana 25 en pacientes con edades comprendidas entre ≥ 8 y < 12 años, según el cuestionario Haemo-QoL-SF para niños (véase Tabla 13). El HaemoQoL-SF es una medida válida y confiable de la HRQoL.

También se evaluó la HRQoL de los pacientes < 12 años en la semana 25 según el cuestionario InhibQoL adaptado con Aspectos de la Carga del Cuidador completado por los cuidadores (véase Tabla 13). El InhibQoL adaptado es una medida válida y confiable de la HRQoL.

Tabla 13. HAVEN 2: cambios desde el nivel basal hasta la semana 25 en la Puntuación de Salud Física de los pacientes (< 12 años de edad), después de la profilaxis con Hemlibra, según lo informado por los pacientes y cuidadores

	<u>Haemo-QoL-SF</u>
<u>Puntuación de Salud Física (rango de 0 a 100)^a</u>	
<u>Puntuación media del nivel basal (IC 95%)</u> <u>(N = 18)</u>	<u>29,5 (16,4; 42,7)</u>
<u>Media del cambio desde el nivel basal (IC 95%)</u> <u>(N = 15)</u>	<u>-21,7 (-37,1; -6,3)</u>
	<u>InhibQoL adaptado con aspectos de la</u> <u>carga del cuidador</u>
<u>Puntuación de Salud Física (rango de 0 a 100)^a</u>	
<u>Puntuación media del nivel basal (IC 95%)</u> <u>(N = 54)</u>	<u>37,2 (31,5; 42,8)</u>
<u>Media del cambio desde el nivel basal (IC 95%)</u> <u>(N = 43)</u>	<u>-32,4 (-38,6; -26,2)</u>

^a Puntuaciones más bajas (cambios negativos de las puntuaciones) son reflejo de mejor funcionamiento.

Los análisis se basan en datos de individuos que proporcionaron respuestas tanto a nivel basal como en las evaluaciones a la semana 25.

Hay experiencia limitada sobre el uso de agentes bypass o FVIII durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypass o FVIII durante las cirugías y los procedimientos lo determinó el investigador.

En caso de sangrado intercurrente, los pacientes que reciben profilaxis con emicizumab deben tratarse con las terapias disponibles. Para guía sobre los agentes bypass, consultar Precauciones y advertencias.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con emicizumab. Se sometió a un total de 398 pacientes a pruebas de detección de anticuerpos anti-emicizumab en los ensayos clínicos HAVEN 1-4. Menos del 5% de los pacientes obtuvieron un resultado positivo de anticuerpos anti-emicizumab y < 1% de los

pacientes desarrollaron anticuerpos anti-emicizumab con potencial neutralizante (basado en la disminución de farmacocinética). La pérdida de eficacia fue reportada en 1 de 398 pacientes.

En el caso de signos clínicos de pérdida de eficacia, debe considerarse un cambio de tratamiento.

Revisión Enero 2022: FINAL.

30

Pacientes de edad avanzada

El uso de Hemlibra en pacientes de 65 años en adelante con hemofilia A, está respaldado por estudios en adultos y adolescentes HAVEN 1, HAVEN 3 y HAVEN 4. De acuerdo con los datos limitados, no hay evidencia que sugiera una diferencia en eficacia o seguridad en pacientes de 65 años o más.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de emicizumab se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos, utilizando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por 389 pacientes con hemofilia A.

Absorción

Después de la administración subcutánea en pacientes con hemofilia A, la vida media de absorción fue de 1,6 días.

Tras la administración de múltiples dosis subcutáneas de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas en pacientes con hemofilia A, la media de las concentraciones plasmáticas valle (\pm DE) alcanzó $52,6 \pm 13,6$ μ g/ml en la semana 5.

Las medias previstas (\pm DE) de C_{valle} , $C_{\text{máx}}$ y el ratio de $C_{\text{máx}}/C_{\text{valle}}$ en equilibrio dinámico para las dosis de mantenimiento recomendadas de 1,5 mg/kg semanal, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/kg cada cuatro semanas, se muestran en la Tabla 14.

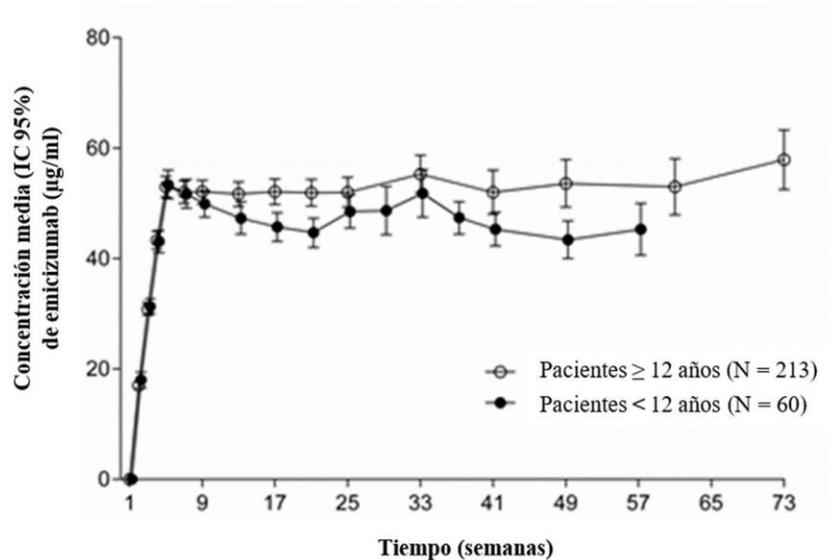
Tabla 14. Media (\pm SD) en equilibrio dinámico de las concentraciones de emicizumab

Parámetros	Dosis de mantenimiento		
	1,5 mg/kg semanal	3 mg/kg cada dos semanas	6 mg/kg cada cuatro semanas
$C_{pico, ss}$ (μ g/ml)	54,9 \pm 15,9	58,1 \pm 16,5	66,8 \pm 17,7
$C_{avg, ss}$ (μ g/ml)	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7
$C_{mín, ss}$ (μ g/ml)	51,1 \pm 15,3	46,7 \pm 16,9	38,3 \pm 14,3
C_{pico}/C_{valle} ratio	1,08 \pm 0,03	1,26 \pm 0,12	1,85 \pm 0,46

$C_{avg, ss}$ = concentración media en equilibrio dinámico; $C_{pico, ss}$ = concentración plasmática pico en equilibrio dinámico; $C_{valle, ss}$ = concentración valle en equilibrio dinámico. QW= semanal; Q2W= cada dos semanas; QW4= cada cuatro semanas. Parámetros farmacocinéticos derivados del modelo poblacional PK.

Se observaron perfiles farmacocinéticos similares después de la administración semanal (3 mg/kg/semana durante 4 semanas seguido de 1,5 mg/kg/semana) en adultos/adolescentes (\geq 12 años) y niños (< 12 años) (véase Figura 1).

Figura 1. Medias (IC +95%) de las concentraciones plasmáticas de emicizumab en el tiempo para pacientes \geq 12 años (estudios HAVEN 1 y HAVEN 3) comparadas con pacientes < 12 años (estudio HAVEN 2)



En los sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta después de la administración subcutánea de 1 mg/kg se situó entre el 80,4% y el 93,1%, según el lugar de inyección. Los perfiles farmacocinéticos observados después de la administración subcutánea en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo fueron parecidos. Emicizumab puede administrarse indistintamente en estas regiones anatómicas (véase Posología y formas de administración).

Distribución

Tras una dosis intravenosa única de 0,25 mg/kg de emicizumab en sujetos sanos, el volumen de distribución en equilibrio dinámico fue de 106 ml/kg (es decir, 7,4 litros para un adulto de 70 kg).

El volumen de distribución aparente (V/F), estimado a partir del análisis PK poblacional, en pacientes con hemofilia A tras múltiples dosis subcutáneas de emicizumab fue de 10,4 ls.

Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo de emicizumab. Los anticuerpos de IgG son catabolizados principalmente mediante proteólisis lisosómica y luego eliminados o reutilizados por el organismo.

Eliminación

Tras la administración intravenosa de 0,25 mg/kg en sujetos sanos, el aclaramiento total de emicizumab fue de 3,26 ml/kg/día (es decir, 0,228 l/día para un adulto de 70 kg) y la vida media terminal media fue de 26,7 días.

Tras una única inyección subcutánea en sujetos sanos, la vida media de eliminación fue de 4 a 5 semanas aproximadamente.

Tras múltiples inyecciones subcutáneas en pacientes con hemofilia A, el aclaramiento aparente fue de 0,272 l/día y la vida media de eliminación aparente de 26,8 días.

Linealidad de la dosis

Emicizumab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con hemofilia A después de la primera dosis de Hemlibra en el intervalo de dosis de entre 0,3 y 6 mg/kg. La exposición ($C_{avg, ss}$) de dosis múltiples, es comparable entre 1,5 mg/kg cada 3 semanas, 3 mg/kg cada 2 semanas y 6 mg/kg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El efecto de la edad en la farmacocinética de emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 5 lactantes (≥ 1 mes a < 2 años), 55 niños (menores de 12 años) y 50 adolescentes (de 12 a < 18 años) con hemofilia A.

La edad no afectó a la farmacocinética de emicizumab en los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

El efecto de la edad en la farmacocinética de emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a trece sujetos de 65 años o más (ninguno de los sujetos tenía más de 77 años). La biodisponibilidad relativa disminuía con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de emicizumab entre los sujetos < 65 años y los _____ sujetos ≥ 65 años.

Etnia

El análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con hemofilia A demostraron que la etnia no afectaba a la farmacocinética de emicizumab. No es necesario ajustar la dosis para este factor demográfico.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios especiales del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de emicizumab.

En el análisis farmacocinético poblacional, la mayoría de los pacientes con hemofilia A tenían función renal normal (N = 332, aclaramiento de creatinina [ACr] ≥ 90 ml/min) o insuficiencia renal leve (N = 27; ACr de 60 – 89 ml/min). La insuficiencia renal leve no afectó a la farmacocinética de emicizumab. Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia renal moderada (solo 2 pacientes con ACr de 30 – 59 ml/min) y ningún dato disponible en pacientes con insuficiencia renal grave. No se puede inferir el impacto de la insuficiencia renal moderada y grave en la farmacocinética de emicizumab.

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo y no excreción renal, por lo que no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios especiales del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenía función hepática normal (bilirrubina y $AST \leq LSN$, $N = 300$) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina $\leq LSN$ y $AST > LSN$ o bilirrubina desde 1,0 a $1,5 \times LSN$ y cualquier AST , $N = 51$). Solo 6 pacientes tenían insuficiencia hepática moderada ($1,5 \times LSN < bilirrubina \leq 3 \times LSN$ y cualquier AST). La insuficiencia hepática leve no afectó la farmacocinética de emicizumab (véase Posología y formas de administración). La seguridad y eficacia de emicizumab no se han estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No se dispone de datos sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo y no a través del metabolismo hepático, por lo que no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Otras poblaciones especiales

El modelado muestra que, en pacientes con hipoalbuminemia y bajo peso corporal para su edad, la dosificación menos frecuente da lugar a una menor exposición al emicizumab; las simulaciones indican que estos pacientes todavía se beneficiarían de un control de sangrado clínicamente significativo. Ningún paciente con tales características fue incluido en los ensayos clínicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas incluyendo variables de farmacología de seguridad y variables de la toxicidad reproductiva.

Fertilidad

Emicizumab no provocó alteraciones en los órganos reproductivos de monos cynomolgus machos o hembras hasta la dosis más alta estudiada de 30 mg/kg/semana (equivalente a 11 veces la exposición humana a la dosis más alta de 3 mg/kg/semana, según el ABC).

Teratogenicidad

No se dispone de datos sobre las posibles reacciones adversas de emicizumab en el desarrollo embriofetal.

Reacciones en el lugar de inyección

Se ha observado hemorragia reversible, infiltración perivascular de células mononucleares, degeneración/necrosis de la hipodermis e hinchazón del endolelio en la hipodermis en animales después de una inyección subcutánea.

Sobredosificación

La experiencia con las sobredosis de Hemlibra es limitada.

Síntomas

La sobredosis accidental puede dar lugar a hipercoagulabilidad.

Manejo

Los pacientes que reciban una sobredosis accidental deben ponerse en contacto con su médico de manera inmediata y ser objeto de una estricta vigilancia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Hemlibra y las jeringas de polipropileno o policarbonato, y las agujas de acero inoxidable.

En ausencia de estudios de compatibilidad, Hemlibra no debe mezclarse con otros medicamentos.

Período de validez

Vial sin abrir

Una vez retirados del refrigerador, los viales sin abrir se pueden conservar a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) durante un máximo de 7 días.

Revisión Enero 2022: FINAL.

36

Tras su conservación a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden ser devueltos al refrigerador. Si se conservan fuera y luego se vuelven a guardar en el refrigerador, el tiempo total sin refrigeración no debe superar los 7 días. Los viales no deben exponerse nunca a temperaturas superiores a 30°C. Deben desecharse los viales que se hayan conservado a temperatura ambiente durante más de 7 días o se hayan expuesto a temperaturas superiores a 30°C.

Vial perforado y jeringa llena

Desde el punto de vista microbiológico, una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento debe utilizarse de manera inmediata. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.

Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

No congelar. No agitar.

Para las condiciones de almacenamiento después de la primera apertura del medicamento, véase Observaciones particulares, Período de validez.

Aspecto y contenido del envase

Viales de 3 ml de vidrio de tipo I, sellados con tapones de goma de 14 mm y engastados con cápsulas de aluminio de 15 mm dotadas de discos de plástico de fácil apertura.

Envases con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución Hemlibra es una solución estéril, sin conservantes y lista para usar para inyección subcutánea que no necesita diluirse.

Antes de la administración, es necesario inspeccionar visualmente Hemlibra para comprobar que no hay partículas ni cambio de color. Hemlibra es una solución incolora a ligeramente amarilla. La solución debe desecharse en caso de partículas visibles cambio de color del producto.

No agitar.

Los viales de Hemlibra solución para inyección son para un solo uso.

Revisión Enero 2022: FINAL.

37

Para extraer la solución de Hemlibra del vial e inyectarla por vía subcutánea se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja para inyección (consulte las características recomendadas a continuación).

Véase a continuación las características recomendadas

Para una inyección de hasta 1 ml de solución de Hemlibra, debe usarse una jeringa de 1 ml, mientras que para una inyección mayor de 1 ml y hasta 2 ml se usará una jeringa de entre 2 y 3 ml.

Consulte las Instrucciones de uso de la Información para el Paciente de Hemlibra para hallar las instrucciones de manipulación para combinar viales en una jeringa. Para administrar la dosis prescrita, no deben combinarse en una misma inyección viales de concentraciones diferentes de Hemlibra (30 mg/ml y 150 mg/ml).

Jeringa de 1 ml

Criterios: Jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,01 ml.

Jeringa de 2 – 3 ml

Criterios: Jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,1 ml.

Aguja de transferencia

Criterios para la aguja de transferencia: Acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 18 G, longitud de 35 mm (1½”), preferentemente con punta semirroma.

Aguja para inyección

Criterios: Acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 26 G (rango aceptable: calibre de 25 – 27), longitud preferible de 9 mm (3/8”) o como máximo 13 mm (½”), preferentemente con seguridad de la aguja.

Consulte Posología y formas de administración y la Información para el Paciente para hallar información adicional sobre la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Revisión Enero 2022: FINAL.

38

Presentación

Vial de 1 ml con 30 mg (30 mg/ml)	envase con 1 Vial de
0,4 ml con 60 mg (150 mg/ml)	envase con 1 Vial de
0,7 ml con 105 mg (150 mg/ml)	envase con 1 Vial de 1
ml con 150 mg (150 mg/ml)	envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.908.

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S.A.
Basilea, Suiza

Por: Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd
Utsunomiya City, Tochigi, Japón

Acondicionado por: F. Hoffmann-La Roche S.A.
Kaiseraugst, Suiza

Importado por: Productos Roche S.A.Q.e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Lucas Marletta Fraile, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: Enero 2022.

RI+EMA (II/0026) +ANMAT(Nvos links Roche y ANMAT para RA)+CDS: +8.0P.

Revisión Enero 2022: FINAL.

39



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.18 13:29:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.18 13:29:16 -03:00