



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-42314804-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-42314804-APN-DGA#ANMAT 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, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.908.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2019-53203902-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 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 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, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.908.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019-57018688-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-57018672-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-42314804-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.08.21 16:06:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.21 16:06:13 -0300'

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

**Hemlibra®  
Emicizumab**

Industria japonesa  
Expendio bajo receta

**Roche**

**Solución para inyección : ubcutánea**

**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 severa (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede ser usado en todos los grupos etarios.

Revisión abril 2019: ORIGINAL.

DISEÑO GRÁFICO  
DISEÑO TÉCNICO  
D.N.E. N° 136.280  
1999

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
SECRETARÍA TÉCNICA  
INFORMACIÓN

## Posología y formas de administración

### General

El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

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

### Posología

El tratamiento (incluida la profilaxis de rutina) con agentes bypaseantes (por ejemplo, CCPa y rFVIIa) debe suspenderse el día anterior al comienzo de la terapia 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 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, 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.

Revisión abril 2019: ORIGINAL.

2

LOS ALMIRANTES CRESTA  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
TEL. 5 335,739  
APO. 11000

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA R. MANGRINOL  
COORDINADORA TÉCNICA  
TEL. 5 335,739

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.

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 abril 2019: ORIGINAL.

3

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
TEL: 011 46 780  
APC DE LA ADA

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANDRÉS ALBERTO ESPARTELLA  
COORDINADOR TÉCNICO  
TEL: 011 46 1907  
APC DE LA ADA

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 destinado para el tratamiento profiláctico a largo plazo.

### **Ajustes de dosis durante el tratamiento**

No se recomiendan ajustes de dosis durante el tratamiento con 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 tan pronto como sea 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 recomiendan ajustes de dosis en pacientes pediátricos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). No se dispone de datos en pacientes menores de 1 año de edad.

Revisión abril 2019: ORIGINAL

4

LUIS ALBERTO CRISTO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
D. N. I. 133.789  
APOD. RADO

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA E. MARQUANDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D. N. I. 133.789

*Pacientes de edad avanzada*

No se recomiendan ajuste de dosis en pacientes  $\geq 65$  años de edad (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 a 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.

Sí se necesitan agentes bypassantes (por ejemplo, CCPa y rFVIIa) en el periodo perioperatorio, consulte la guía de administración sobre el uso de agentes bypassantes 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, el área superior externa de los brazos y los muslos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Revisión abril 2019: ORIGINAL.

5

LUIS ALBERTO CUESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.M.E. DE FARMACIA  
APC DE BADO

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA R. MARGARITA  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.M.E. DE FARMACIA

La administración de la inyección subcutánea de Hemlibra en el área superior externa del brazo debe ser realizada por un cuidador o profesional de la salud.

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 lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida, dura o no íntacta.

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*

Un profesional de la salud guiará al paciente y/o al cuidador sobre la administración de Hemlibra. Después de un entrenamiento adecuado en técnicas de inyección subcutánea, el paciente podrá autoinyectarse o bien su cuidador podrá administrarle Hemlibra, si su médico determina que es apropiado.

El médico y el cuidador deben determinar la idoneidad del niño que se autoinyecta Hemlibra. Sin embargo, la autoadministración no se recomienda para niños menores de 7 años de edad.

Para obtener instrucciones completas sobre la administración de Hemlibra, consulte *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 de los medicamentos biológicos*

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.

Se debe aconsejar a los pacientes/cuidadores que registren el número de lote del producto cada vez que se administre Hemlibra fuera de un entorno asistencial.

Revisión abril 2019: ORIGINAL.

6

LUIS F. BERTHO CRENTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
DE LA  
PÚBLICA

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA R. SANCHEZ  
COORDINADORA TÉCNICA  
DE LA



***Microangiopatía trombótica (MAT) asociada con Hemlibra y concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa)***

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. Después de la suspensión del CCPa e interrupción de Hemlibra, se observaron evidencias de mejora en el plazo de una semana. Esta 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 deberá discontinuar de inmediato el CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos y/o hallazgos de laboratorio 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 luego de la resolución completa de la MAT de manera individual. En el caso de que se indique un agente bypassante en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véase a continuación la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypassantes.

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, tacrolimus).

***Tromboembolismo asociado con Hemlibra y concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa)***

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. Después de 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 luego de resolverse el episodio trombótico y continuó siendo tratado sin nuevos eventos.

Revisión abril 2019: ORIGINAL

7

LOIS A. BERTOLINI RESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N. 13.256.784  
A. OPERARIO

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA R. MAESTRANI  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N. 13.256.784

Los pacientes que reciban profilaxis con Hemlibra deben ser monitorizados para detectar la aparición de tromboembolismo cuando se administra un CCPa. El médico debe discontinuar de inmediato el CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra en caso de aparición de síntomas clínicos, estudios por imagen y/o hallazgos de laboratorio compatibles con eventos trombóticos 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 luego de la resolución completa de los eventos trombóticos de manera individual. En el caso de que se indique un agente bypassante en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véase a continuación la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypassantes.

### **Guía de dosificación sobre el uso de agentes bypassantes en pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra**

Discontinúe el tratamiento con agentes bypassantes el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

Los médicos deben conversar con todos los pacientes y/o cuidadores sobre la dosis exacta y el cronograma de aplicación de los agentes bypassantes 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 bypassante requerida puede ser inferior a la utilizada sin profilaxis con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con agentes bypassantes 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 se indica 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 se controla 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 pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra en los estudios clínicos, no se observaron casos de MAT ni eventos trombóticos con el uso del factor VII activado recombinante (rFVIIa) en monoterapia.

Se debe seguir la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypassantes durante al menos 6 meses después de la suspensión de la profilaxis con Hemlibra (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).



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

Resultados afectados por emicizumab	Resultados no afectados por emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).</li> <li>• <u>Análisis de Bethesda (basados en la coagulación) para títulos de inhibidores del factor VIII.</u></li> <li>• <u>Análisis de un solo factor, basados en el aPTT de una etapa.</u></li> <li>• Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basada en aPTT.</li> <li>• <u>Tiempo de coagulación activada (TCA).</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Análisis de Bethesda (cromogénicos bovinos) para títulos de inhibidores del FVIII.</u></li> <li>• Tiempo de trombina (TT).</li> <li>• <u>Análisis de un solo factor, basados en el tiempo de protrombina (TP), de una etapa.</u></li> <li>• <u>Análisis cromogénicos de un solo factor distinto del FVIII<sup>1</sup>.</u></li> <li>• <u>Análisis inmunológicos (por ejemplo, ELISA, métodos turbidimétricos).</u></li> <li>• <u>Pruebas genéticas de factores de coagulación (por ejemplo, factor V de Leiden, protrombina 20210).</u></li> </ul>

<sup>1</sup> Para hallar consideraciones importantes sobre los análisis de la actividad cromogénica del FVIII, véase *Interacciones*.

### ***Pacientes pediátricos***

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 Hemilibra 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 o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad). No se dispone de datos sobre fertilidad en seres humanos. Por lo tanto, el efecto de emicizumab en la fertilidad masculina y femenina se desconoce.

### Embarazo

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre el uso de emicizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudio de reproducción animal con Hemlibra. Se desconoce si emicizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Hemlibra se debe utilizar 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 conoce que la IgG humana está presente en la leche humana. 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 estudios de interacción medicamentosa adecuados o bien controlados con Hemlibra.

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 anti-fibrinolíticos con CCPa o rFVIIa a pacientes en profilaxis con Hemlibra. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de eventos tromboticos al administrar anti-fibrinolíticos sistémicos en combinación con CCPa o rFVIIa en pacientes tratados con Hemlibra.

## Reacciones adversas

### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más graves informadas en los ensayos clínicos con Hemlibra fueron microangiopatía trombotica (MAT) y eventos tromboticos, incluyendo trombosis del seno cavernoso (TSC) y trombosis venosa superficial concomitantemente con 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 (0.1%) de los ensayos clínicos que recibían profilaxis con Hemlibra suspendieron el tratamiento debido a las RAMs, las cuales fueron MAT, necrosis cutánea simultánea con tromboflebitis superficial y cefalea.

### *Tabla de reacciones adversas*

Las siguientes RAMs se basan en 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 por lo menos una dosis de Hemlibra como profilaxis de rutina. Doscientos setenta y seis (71%) eran adultos, 47 (13%) eran adolescentes ( $\geq 12$  a  $< 18$  años), 55 (15%) eran niños ( $\geq 2$  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 en pacientes que recibieron Hemlibra se enumeran dentro de la clasificación de órganos del sistema MedDRA en la 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 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 el sistema linfático</u>	Microangiopatía trombótica	Poco frecuente
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Cefalea	Muy frecuente
<u>Trastornos vasculares</u>	Tromboflebitis superficial	Poco frecuente
	Trombosis del seno cavernoso*	Poco frecuente
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Frecuente
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	Necrosis cutánea	Poco frecuente
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	Artralgia	Muy frecuente
	Mialgia	Frecuente
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	Reacción en el lugar de inyección	Muy frecuente
	Fiebre	Frecuente

\* 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 (MAT)**

En los ensayos clínicos agrupados fase III, se reportaron eventos de MAT en menos del 1% de los pacientes (3/373) y en el 9,7% de los pacientes (3/31) que recibieron por lo 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.

### Eventos trombóticos

En los ensayos clínicos agrupados fase III, se informaron eventos trombóticos graves en menos del 1% de los pacientes (2/373) y en el 6,5% de los pacientes (2/31) que recibieron por lo 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 advertencia).

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

Hubo 82 eventos de tratamiento con CCPa\* en pacientes que recibieron 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>&lt; 50</u>	<u>50 - 100</u>	<u>&gt; 100</u>
<u>&lt; 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<sup>b</sup></u>
<u>&gt; 48 horas</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>7<sup>n.a.a.b</sup></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.

<sup>a</sup> Microangiopatía trombótica.

<sup>b</sup> Episodio trombótico.



### 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 leve a moderada y el 95% se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de RLI que se informaron 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 pequeño: (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 reporte 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 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto: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:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
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.

### *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 X activado y el factor X para restaurar el funcionamiento del factor VIII activado deficiente, que es necesario para una hemostasia efectiva.

Emicizumab no tiene relación estructural ni homología de secuencia con el factor VIII y, como tal, 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 esayocromogénico 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), pero proporcionan 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] / un estudio pediátrico [HAVEN 2]).

#### *Estudios clínicos en adultos y adolescentes*

Pacientes ( $\geq 12$  años y  $> 4$  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 ( $\geq 12$  años y  $> 40$  kg) con hemofilia A severa 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) después de 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 considerables 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.

LUI ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
INTELIGENCIA  
ECONÓMICA

JE-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
DIRECTORÍA TÉCNICA  
INTELIGENCIA  
ECONÓMICA

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  $\geq 9$ ). 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 ( $\geq 12$  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 adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que habían recibido anteriormente tratamiento episódico o profiláctico con agentes bypaseantes (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 previamente tratados con agentes bypaseantes 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  $\geq 9$ ).

Cuarenta y nueve pacientes tratados anteriormente con agentes bypassantes profilácticos fueron incluidos en el grupo C para recibir profilaxis con Hemlibra. Siete pacientes previamente tratados con agentes bypassantes episódicos (“a demanda”) que habían participado en el estudio NIS previo a la incorporación, 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 bypassantes 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 también evaluó la eficacia de la profilaxis con Hemlibra semanal en comparación con los agentes bypassantes episódicos (“a demanda”) y profilácticos anteriores (comparaciones separadas) en pacientes que habían participado en el NIS antes de la incorporación (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 severa sin inhibidores del FVIII que previamente habían recibido tratamiento episódico (“a demanda”) o profiláctico con agentes bypassantes 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.

*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 de sangrado anual para el grupo de profilaxis con Hemlibra frente al grupo sin profilaxis en pacientes  $\geq 12$  años sin inhibidores del factor VIII**

<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>
<b><u>Sangrados tratados</u></b>			
<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), &lt; 0,0001</u>	<u>97% (0,03), &lt; 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>
<b><u>Todos los sangrados</u></b>			
<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), &lt; 0,0001</u>	<u>94% (0,06), &lt; 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>

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

Variable	Grupo C: sin profilaxis (N = 18)	Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 36)	Grupo B: Hemlibra 3 mg/kg cada 2 semanas (N = 35)
<b>Sangrados espontáneos tratados</b>			
ABR (IC 95%)	15.6 (7.6; 31.9)	1.0 (0.5; 1.9)	0.3 (0.1; 0.8)
% de reducción (RR), p- valor	NA	94% (0.06), < 0.0001	98% (0.02), < 0.0001
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	22.2 (6.4; 47.6)	66.7 (49.0; 81.4)	88.6 (73.3; 96.8)
<b>Sangrados articulares tratados</b>			
ABR (IC 95%)	26.5 (14.67; 47.79)	1.1 (0.59; 1.89)	0.9 (0.44; 1.67)
% de reducción (RR), p- valor	NA	96% (0.04), < 0.0001	97% (0.03), < 0.0001
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	0 (0; 18.5)	58.3 (40.8; 74.5)	74.3 (56.7; 87.5)
<b>Sangrados de las articulaciones diana tratadas</b>			
ABR (IC 95%)	13.0 (5.2; 32.3)	0.6 (0.3; 1.4)	0.7 (0.3; 1.6)
% de reducción (RR), p- valor	NA	95% (0.05), < 0.0001	95% (0.05), < 0.0001
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	27.8 (9.7; 53.5)	69.4 (51.9; 83.7)	77.1 (59.9; 89.6)

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

Grupo C: incluye solo el periodo 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 dió 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 de la incorporación (véase Tabla 5).

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

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

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y p-valor 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, sólo 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; RIO = 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 las 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.

**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>
<b><u>Sangrados tratados</u></b>		
<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), &lt; 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>
<b><u>Todos los sangrados</u></b>		
<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), &lt; 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>
<b><u>Sangrados espontáneos tratados</u></b>		
<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), &lt; 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>

LUIS ALBERTO CRESPO  
DIRECTOR CLÍNICO  
D.N.E. 13.126.784  
APO OLODINO

IF-2019445207690-APN-DGA#ANMAT  
CD-DIRECCIÓN CLÍNICA  
D.N.E. 13.126.784  
APO OLODINO



**Tabla 6. HAVEN 1: tasa anual de sangrado para el grupo de profilaxis con Hemlibra frente al grupo sin profilaxis en pacientes  $\geq 12$  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>
<b>Sangrados articulares tratados</b>		
ABR (IC 95 %)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% de reducción (RR), p-valor	89 % (0,11), 0,0050	
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
<b>Sangrados de las articulaciones diana tratadas</b>		
ABR (IC 95 %)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% de reducción (RR), p-valor	95 % (0,05), 0,0002	
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y p-valor 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 bypassantes.

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

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; RIO = rango intercuartilico, 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 bypassantes 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 bypaseantes (pacientes del NIS)**

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

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 bypaseantes, no se pudo identificar diferencias en los ABR de pacientes con  $\geq 80\%$  o  $< 80\%$  de cumplimiento de las dosis de profilaxis con agentes bypaseantes 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 bypaseantes, 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 bypaseantes, 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  $\geq 12$  años con una mediana del tiempo de observación de 2; - 6 semanas (rango 24,1 - 29,4).

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

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

<sup>a</sup> Calculado con un modelo de regresión binomial negativa (RBN).

<sup>b</sup> 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 micizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

ABR = tasa anual de sangrado, IC = intervalo de confianza; RIO = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75; cada 4 semanas = 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-5L, 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 (el 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 pre-especificadas 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  $\geq 18$  años con inhibidores del factor VIII con profilaxis con Hemlibra frente a la ausencia de profilaxis**

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

Grupo B: incluye solo el periodo 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 EQ-5D-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  $\geq 12$  años en la semana 25**

Puntuaciones en el EQ-5D-5L después de 24 semanas	Grupo B: Sin profilaxis (N = 16)	Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 29)
<b>Escala Visual Analógica</b>		
Media ajustada	74,36	84,08
Diferencia en las medias ajustadas (IC 95%)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
<b>Puntuación del Índice de Utilidad</b>		
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: VAS: 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 paciente 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 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 previo con agentes bypassantes en pacientes que habían participado en el NIS antes de la incorporación (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).

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

<u>Variable</u>	<u>ABR (IC 95%)<sup>a</sup></u> <u>N = 59<sup>b</sup></u>	<u>Mediana de la ABR</u> <u>(RIQ)<sup>c</sup></u> <u>N = 59<sup>b</sup></u>	<u>% con cero sangrados</u> <u>(IC 95%)</u> <u>N = 59<sup>b</sup></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</u> <u>tratados</u>	<u>0 (0; 0,2)</u>	<u>0 (0; 0)</u>	<u>98,3 (90,9; 100)</u>
<u>Sangrados articulares</u> <u>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</u> <u>articulaciones diana</u> <u>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.

<sup>a</sup> Calculado con un modelo de regresión binomial negativa (RBN).

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> ABR calculada.

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

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypassantes.

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

Los pacientes expuestos a micción 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 de la incorporación.

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

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

\* 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 p-valor 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 adaptaron según los criterios de la ISTH.

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypassantes.

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 intercuartilico; percentil 25 y percentil 75.

Aunque se observó una mayor adherencia en la profilaxis con emicizumab que en la profilaxis previa con agentes bypassantes, no se pudo identificar diferencias en los ABR de pacientes con  $\geq 80\%$  o  $< 80\%$  de cumplimiento de las dosis de profilaxis con agentes bypassantes 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 bypassantes, 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 bypassantes, 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  $\geq 8$  y  $< 12$  años, según el cuestionario Haemo-QoL-SF para niños (véase Tabla 13). El Haemo-QoL-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**

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

\* 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.

Existe experiencia limitada sobre el uso de agentes bypassantes o FVIII durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypassantes 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 bypassantes, consultar Precauciones y advertencias.

#### *Inmunogenicidad*

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune 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.



### 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.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Hemlibra en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del déficit hereditario del factor VIII (véase 'Posología y formas de administración' para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de enficizumab 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.

Luego de 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  $52,6 \pm 13,6 \mu\text{g/ml}$  en la semana 5.

Las medias previstas ( $\pm$ DE) de  $C_{\text{valle}}$ ,  $C_{\text{máx}}$  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.

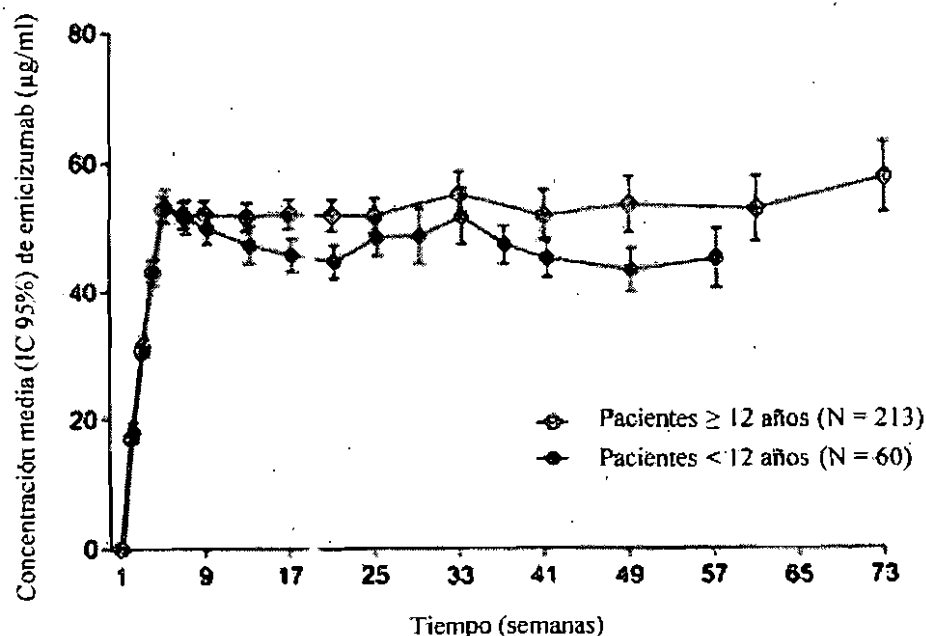
**Tabla 14. Media ( $\pm$  DE) en equilibrio dinámico de las concentraciones de emicizumab**

Parámetros	Dosis de mantenimiento		
	1.5 mg/kg semanal	3 mg/kg cada dos semanas	6 mg/kg cada cuatro semanas
$C_{pico, ss}$ ( $\mu$ g/ml)	54.9 $\pm$ 15.9	58.1 $\pm$ 16.5	66.8 $\pm$ 17.7
$C_{avg, ss}$ ( $\mu$ g/ml)	53.5 $\pm$ 15.7	53.5 $\pm$ 15.7	53.5 $\pm$ 15.7
$C_{pico, ss}$ ( $\mu$ 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. Parámetros farmacocinéticos derivados del modelo farmacocinético poblacional.

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  $\pm$  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)**



Revisión abril 2019: ORIGINAL.

32

DR. ALBERTO ARESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
TEL: 332161111  
FAX: 332161111

JE-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
COMISIÓN TÉCNICA  
DE REGISTRO  
FARMACÉUTICA

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 estos puntos anatómicos (véase Posología y formas de administración).

#### Distribución

Después de 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 farmacocinético poblacional, en pacientes con hemofilia A después de múltiples dosis subcutáneas de emicizumab fue de 10,4 litros.

#### 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

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

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

Después de múltiples inyecciones subcutáneas en pacientes con hemofilia A, el clearance aparente fue de 0,272 litro/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 ( $\geq 1$  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 de población que incluyó trece sujetos de 65 años o más (ninguno de los sujetos tenía más de 77 años). La biodisponibilidad relativa disminuye con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de emicizumab entre los sujetos  $< 65$  años y los sujetos  $\geq 65$  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; clearance de creatinina [ACr]  $\geq 90$  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 en el 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 embrionario fetal.

**Reacciones en el lugar de inyección**

Se ha observado hemorragia reversible, infiltración perivascular de células mononucleares, degeneración/necrosis de la hipodermis e hinchazón del endotelio 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 un 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, los adaptadores de vial de 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 abril 2019: ORIGINAL.

36

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
CALLE 1430, 2892  
ALBERDADO

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANEXA R. MARGARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
DIN. 11 DE 2017

Después de 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 exceder 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. La misma no necesita ser diluida.

Antes de la administración, es necesario inspeccionar visualmente Hemlibra para comprobar que no hay partículas o decoloración. Hemlibra es una solución incolora a ligeramente amarilla. La solución de Hemlibra debe desecharse si encuentra partículas visibles o si el producto está descolorido.

Los viales de Hemlibra solución para inyección son de uso único.

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 forma 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.



**Presentación**

Vial de 1 ml con 30 mg (30 ng/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, 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: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

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

*Fecha de última revisión:* abril 2019.

NI (Non-inhib [NI2018-0(15)]+RI+EMA (IB/0005+PSUSA-10668-201805+II/0002)+CDS:  
2.0C+3.0C+4.0C+5.0C.

Revisión abril 2019: ORIGIN (L).

39

LUIS A. BELLO CRESTA  
DIR. TÉCNICO  
TEL. 011 4366 789  
COM. 011 4366 789

IF-2019-45201690-APN-DGA#ANMAT-  
ANDREA K. MARCANGI  
COORD. TÉCNICA  
TEL. 011 4366 789



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO EX-42314804

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.06.25 00:38:26 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.06.25 00:38:28 -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.
- 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 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 se administra Hemlibra
4. Posibles reacciones adversas
5. Cómo conservar Hemlibra
6. Contenido del envase e información adicional


**1. QUÉ ES HEMLIBRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**


**Qué es Hemlibra**

Hemlibra contiene la sustancia activa emicizumab y 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.

Revisión abril 2019: ORIGINAL.

1

  
 REPÚBLICA ARGENTINA  
 MINISTERIO DE SALUD  
 DIRECCIÓN TÉCNICA  
 D.N.E. LA 236/200

  
 IE 2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
 COORDINACIÓN TÉCNICA  
 DIRECCIÓN TÉCNICA  
 ARGENTINA

### 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 severa 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 desarrollan inhibidores del factor VIII (anticuerpos frente a factor VIII) impidiendo que el factor VIII de sustitución funcione.

### Cómo actúa Hemlibra

Hemlibra restaura la función de factor VIII activado necesario que falta 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 RECIBIR TRATAMIENTO CON HEMLIBRA

**No debe administrarse Hemlibra si:**

- Usted es alérgico (hipersensible) 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 antes de empezar a usar Hemlibra.

### Precauciones y advertencias

**Antes de comenzar a usar Hemlibra, es muy importante que consulte con su médico sobre el uso de los “agentes bypassantes” (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 bypassantes mientras recibe Hemlibra. Son ejemplos de agentes bypassantes 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:**

Revisión abril 2019: ORIGINAL

2

LUIS ALBERTO CRISTINA  
DIRECTOR CLINICO  
ANE 15.000.780  
APOBLADO

APN-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
SECRETARÍA DE SALUD  
D.G.A. 15.000.780  
APOBLADO

- **Microangiopatía trombótica (MAT)**

- 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 está en 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 / 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 / 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.

### **Uso de Hemlibra con otros medicamentos**

Infórmele a su médico acerca de todos los medicamentos que recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir:

- **Uso de un agente bypassante mientras recibe Hemlibra**
  - **Antes de comenzar a usar Hemlibra, consulte con su médico y siga cuidadosamente sus instrucciones acerca de cuándo usar un agente bypassante y la dosis y pauta que debe seguir.** Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de la sangre. Por lo tanto, la dosis del agente bypassante requerida 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.**

Revisión abril 2019: ORIGIN/L

3

LUIS ALBERTO GARCÍA  
DIRECTOR GENERAL  
DIRECCIÓN DE REGISTRO  
APROBADO

ANEXO IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
COMISIÓN REGULADORA DE FARMACIA  
C.R.F. - MINISTERIO DE SALUD  
APROBADO

- A pesar de la limitada experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos con CCPa o rFVIIa en pacientes tratados con Hemlibra, debe saber que podrían presentarse episodios trombóticos; usando anti-fibrinolíticos 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 SE ADMINISTRA 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.

### **Dosis y frecuencia de administración**

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:

Revisión abril 2019: ORIGINAL.

4

LUIS A. BARTOLO CRESTA  
DIPLOMADO TÉCNICO  
D.N. 1.216.769

FE-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
D.N. 1.216.769

- 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).
- Su médico o un profesional de la salud le enseñará a usted y/o a su cuidador cómo inyectar Hemlibra.
- Una vez que usted y/o su cuidador hayan sido capacitados, usted debe poder inyectarse este medicamento en casa, solo o con la ayuda de un cuidador.
- Para insertar correctamente la aguja debajo de la piel, pellizque un pliegue de piel suelta en el lugar de inyección limpio con la mano libre. Es importante formar el pliegue de piel para asegurarse de que se inyecta debajo de la piel (en el tejido graso), pero no más profundo (en el músculo). Inyectar en un músculo podría resultar en una inyección incómoda.
- Prepare y administre la inyección en condiciones limpias y libres de gérmenes utilizando una "técnica aséptica". Su médico o un profesional de la salud le dará más información al respecto.


### **Dónde inyectar Hemlibra**

- Su médico le mostrará a usted y/o a su cuidador cuáles son las áreas adecuadas del cuerpo que deben ser inyectadas con Hemlibra.
- Los lugares recomendados para ser aplicada la inyección son: la parte inferior del abdomen o la parte superior de las piernas (muslos). El cuidador también puede administrar una inyección de Hemlibra en la parte superior externa del brazo. Sólo administre la inyección en los lugares recomendados.
- Cada inyección que reciba, aplíquela en una zona diferente del cuerpo que usó antes.
- No administre inyecciones en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida o dura.

Revisión abril 2019: ORIGINAL.

5

  
 ALBERTO D. CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 FARMACIA  
 APROBADO

  
 IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
 COMPLETADA PARA LA FARMACIA  
 FARMACIA  
 APROBADO

- Cuando se usa Hemlibra, los otros medicamentos inyectados bajo la piel se deberán administrar en un área diferente a la utilizada para aplicar Hemlibra.

### 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 y una aguja para inyección.
- Las jeringas, agujas de transferencia 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 nueva aguja para inyección para cada aplicación y deséchela después de un solo uso.
- Se debe usar una jeringa de 1 ml para una inyección de hasta 1 ml de solución de Hemlibra.
- Se debe utilizar una jeringa de 2 a 3 ml para una inyección superior a 1 ml y hasta 2 ml de solución de Hemlibra.

### Uso en niños y adolescentes

Hemlibra se puede utilizar en niños y adolescentes de todas las edades.

- Un niño puede autoinyectarse el medicamento, siempre que el médico, los padres o el cuidador del niño estén de acuerdo. No se recomienda la autoadministración en niños menores de 7 años de edad.

### Si usa más Hemlibra del que debiera

Si usted o su cuidador utilizan más Hemlibra del que debiera, informe inmediatamente a su médico. Esto es porque usted puede estar en riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como, coágulos de sangre. Siempre use Hemlibra exactamente como su médico le haya indicado y consúltelo nuevamente en caso de dudas o si no está seguro.

### Si omite un tratamiento con Hemlibra

- Si olvida la inyección programada, inyecte la dosis omitida tan pronto como sea 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.
- Si no está seguro de qué hacer, consulte con su médico.

### 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.

Revisión abril 2019: ORIGINAL.

6

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
D.M. 1.5. 26 JUN  
6. ESPECIALISTAS

ANEXO 2  
IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT



Si tiene cualquier otra duda acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

#### 4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Hemlibra puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufren.

##### 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:

- **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 pacientes*

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

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

- Fiebre.
- Dolores musculares.
- Diarrea.

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

- 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).

Revisión abril 2019: ORIGINAL

7

ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
C.N.L. 13.36.789  
APROBADO

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT

### **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 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto: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:  
<http://www.v.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
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 retirados del refrigerador, los viales sin abrir pueden conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) durante un máximo de 7 días. Después de 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 refrigerar 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 incolora y ligeramente amarilla. No use este medicamento si observa que está turbio, si ha cambiado de color o si contiene partículas visibles.

Los siguientes procedimientos deben ser estrictamente respetados con respecto al uso y eliminación de jeringas y agujas:

- Las agujas y las jeringas nunca deben ser reutilizadas.
- Los medicamentos no utilizados o sus residuos deberán eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Revisión abril 2019; ORIGINALES.

8

LUIS A. BERTO GONZALEZ  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
N.º 15.365.989  
A. GONZALEZ

ANMAT 2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
COPIA DE LA FICHA  
DE FARMACOVIGILANCIA  
SISTEMAS

## 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-aspartico y agua para inyectables.

### *Aspecto de Hemlibra y contenido del envase*

- Hemlibra es una solución para inyección bajo la piel (subcutánea) y es para un solo uso.
- La solución de Hemlibra es una solución estéril, sin conservantes y lista para usar que no necesita ser diluida.
- Hemlibra es un líquido incoloro a ligeramente amarillo. 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 Luer-lock, graduación de 0,1 ml.

#### Agujas

- Aguja de transferencia: 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.

Revisión abril 2019: ORIGINAL

9

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
C.E. 13.366.759  
ADOLEPAC

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
ANDELA HERNANDEZ  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N. 13.366.759

**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 mostrarle cómo preparar, medir e inyectar Hemlibra correctamente antes de hacerlo 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.
- Verifique 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 utilice después de la fecha de vencimiento.
- Solo utilice el vial 1 sola vez. Después de inyectar la dosis, descarte (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 utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas para inyección que le prescriba su profesional de la salud.

- Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas para inyección una única vez. Descarte (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 que le brinde las instrucciones de inyección adecuadas.
- Debe inyectar Hemlibra solamente bajo la piel.

#### Cómo conservar los viales de Hemlibra, las agujas y las 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. Después de 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.

#### Como inspeccionar el 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.**

Revisión abril 2019: ORIGIN/L.

11

LUIS ALBERTO CRISTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
EQUIPO TÉCNICO  
REGISTRADO

ANDRÉS  
COPIA  
PLAN  
SIN

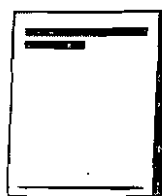
IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT

- **No utilice el vial si:**
  - El medicamento tiene aspecto turbio, poco transparente o si ha cambiado de color.
  - El medicamento contiene partículas.
  - El vial no presenta la etiqueta que cubre el tapón.
- Compruebe que los materiales no presenten daños. **No los utilice** si presentan daños o si se han caído.
- Coloque los materiales sobre una superficie de trabajo limpia, plana y bien iluminada.

#### LA CAJA INCLUYE:

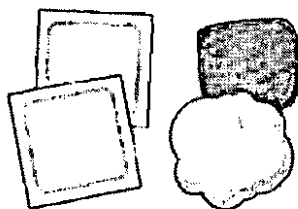


- **Vial que contiene el medicamento.**

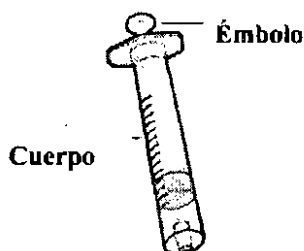


- **Instrucciones de uso de Hemlibra.**

#### LA CAJA NO INCLUYE:



- **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.**
- **Bola de algodón.**



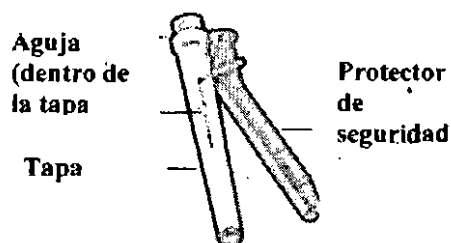
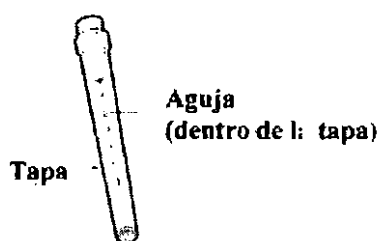
- **Jeringa.**  
**Nota:** Para inyectar hasta 1 ml utilice una jeringa de 1 ml.  
Para una inyección de entre 1 a 2 ml, utilice una jeringa de 2 o 3 ml.

Revisión abril 2019: **ORIGIN** J.L.

12

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
INVESTIGACIÓN TECNOLÓGICA  
DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
LABORATORIO DE FARMACIA

ANEXO  
IF 2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
CO DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL EXPERIMENTAL  
"DR. JOSÉ GARCÍA RUIZ"



- **Aguja de transferencia de 18 G.**  
Nota: Si necesitara utilizar 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.**  
No utilice la aguja para inyección para extraer el medicamento del vial.
- **Recipiente para objetos cortopunzantes.**

#### Prepárese:

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

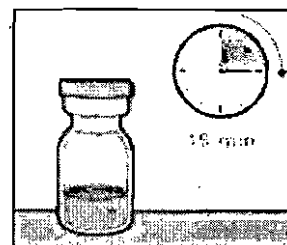


Figura A

### Cómo seleccionar y preparar el lugar de inyección:

- Limpie el área 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.

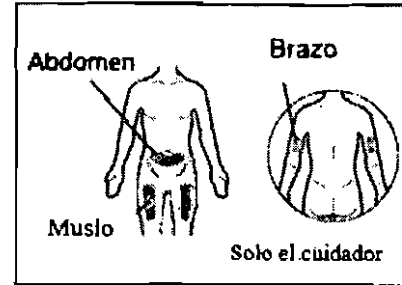


Figura B

### Para la inyección, usted puede utilizar:

- Muslo (delantero y medio).
- Área del estómago (abdomen), no administrar a menos de 5 cm alrededor del ombligo.
- El área externa de la parte superior del brazo (solo si el cuidador administra la inyección).
- Usted debe utilizar 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 administre la inyección en áreas que podrían irritarse con el uso de un cinturón o una faja. No administre la inyección sobre lunares, cicatrices, hematomas o áreas donde la piel está sensible, roja, dura o rasgada.

### Cómo preparar la jeringa para la inyección

- No toque las agujas descubiertas ni las coloque sobre 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 administrarse bajo la piel en el plazo de 5 minutos. No utilice la jeringa si la aguja toca alguna superficie.
- Descarte (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 una bola de algodón estéril o gasa durante al menos 10 segundos hasta que deje de sangrar.
- 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.

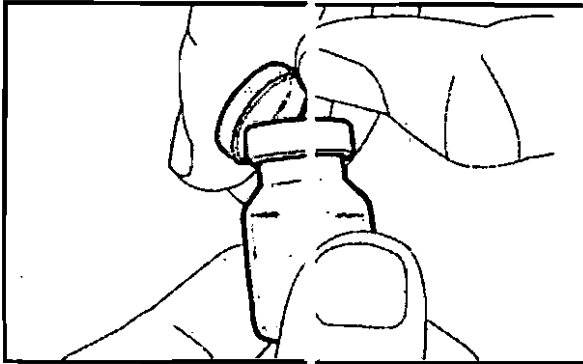
### Cómo desechar el medicamento y los materiales

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

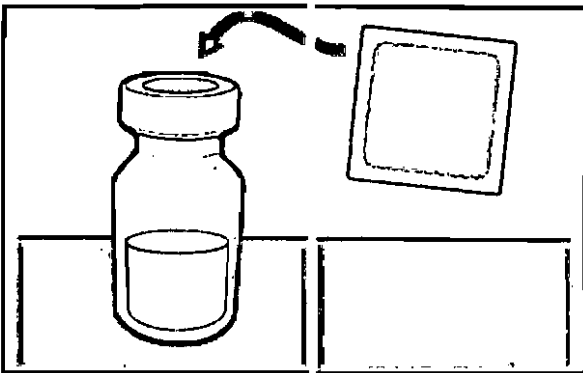
- Elimine las agujas y jeringas usadas de inmediato en un recipiente para objetos cortopunzantes, una vez utilizadas. No descarte (deseche) agujas ni jeringas sueltas en la basura doméstica.
- Si no dispone de recipiente para objetos cortopunzantes, podrá utilizar un recipiente para basura doméstica que:
  - Esté fabricado de plástico reforzado.
  - Pueda cerrarse con una tapa hermética, resistente a la perforación, sin la posibilidad de que los elementos cortopunzantes puedan salir del contenedor.
  - 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 completo, deberá seguir la normativa local sobre la manera correcta de eliminarlo.
- No deseche (descarte) 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

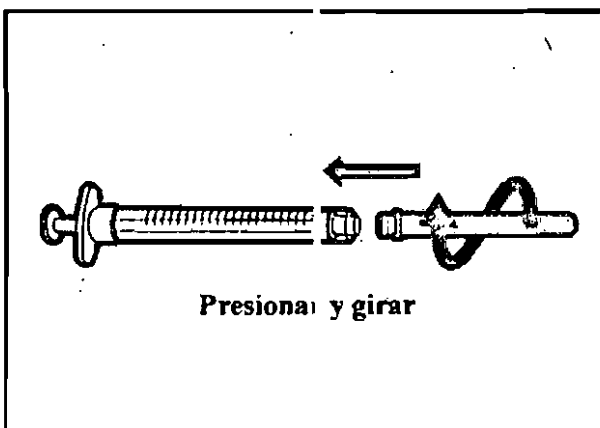


- Retire la tapa del (de los) vial(es).
- Deseche (descarte) la(las) tapa(s) del vial en el recipiente para objetos cortopunzantes.

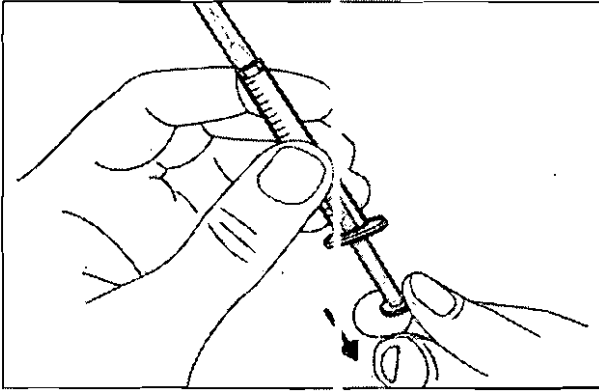


- Limpie la parte superior del tapón del (de los) vial(es) con una toallita con alcohol.

### Paso 2. Coloque la aguja de transferencia en la jeringa

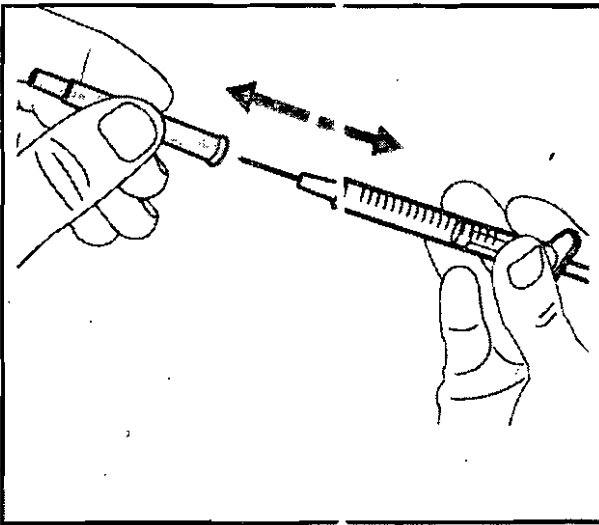


- Presione y gire la aguja de transferencia en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa hasta que quede bien colocada.



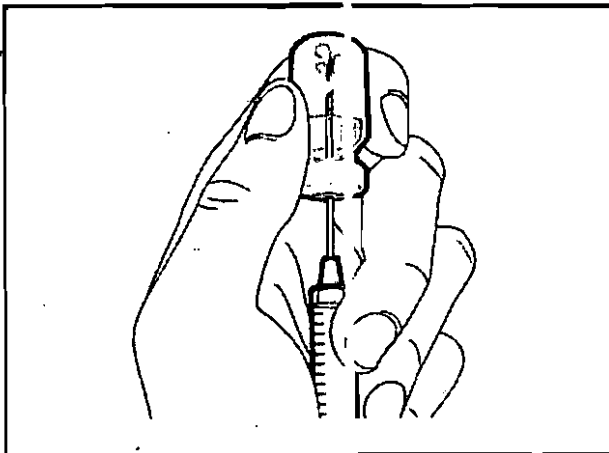
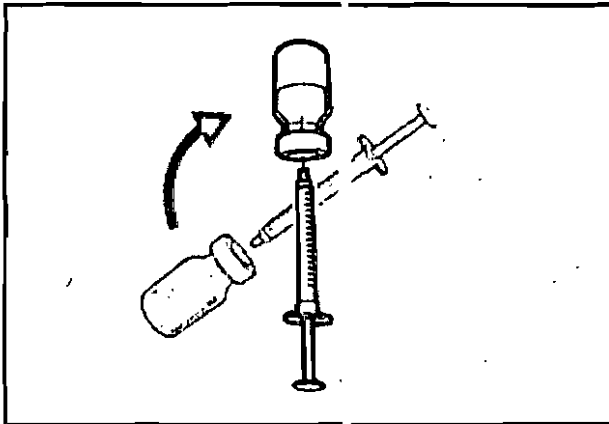
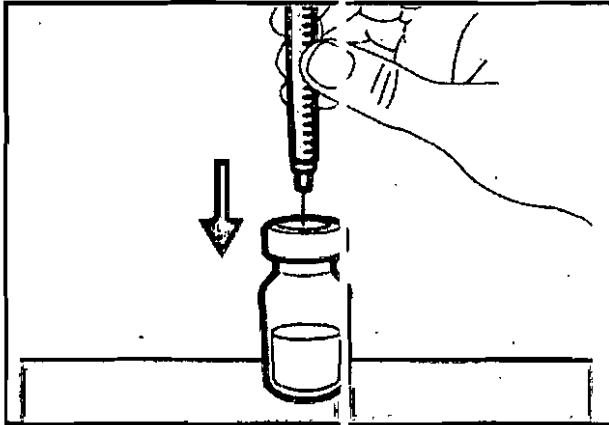
- Lentamente, tire del émbolo hacia atrás e introduzca en la jeringa la misma cantidad de aire que la dosis prescrita.

**Paso 3. Retire la tapa de la aguja de transferencia**



- Sostenga la jeringa por su cilindro con la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.
- Con cuidado, retire la tapa de la aguja de transferencia en forma recta y alejándolo de su cilindro. **No deseché la tapa. Coloque la tapa de la aguja de transferencia hacia abajo en una superficie plana y limpia. Necesitará volver a tapar la aguja de transferencia después de transferir 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 adentro del vial**



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

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

- Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el émbolo para inyectar el aire de la jeringa sobre el nivel del medicamento.

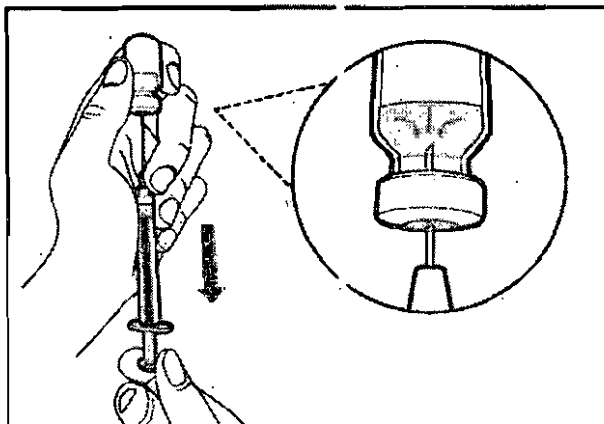
- Sin cambiar de posición, mantenga su dedo presionando el émbolo de la jeringa.

- No inyecte aire dentro del medicamento ya que podría generar burbujas de aire en el producto.

CLIA LIBERTO CRESTA  
 TECNICO  
 11/11/2019  
 10:00:00

ANDREA...  
 IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
 COPIA...  
 DENO...  
 2019/11/11

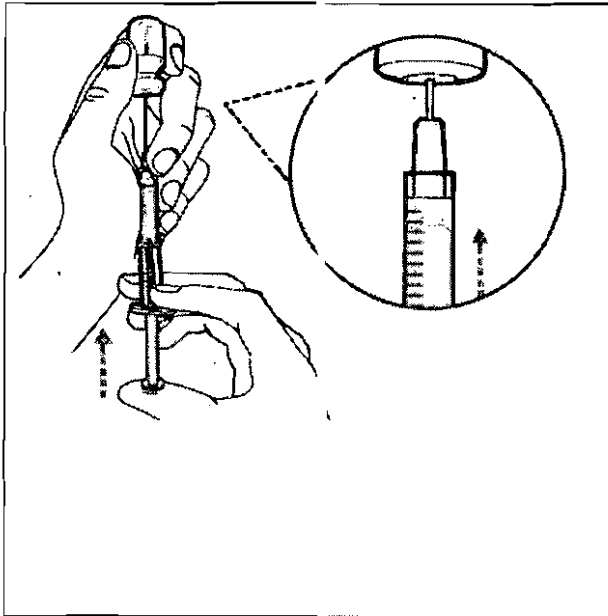
**Paso 5. Transfiera el medicamento a la jeringa**



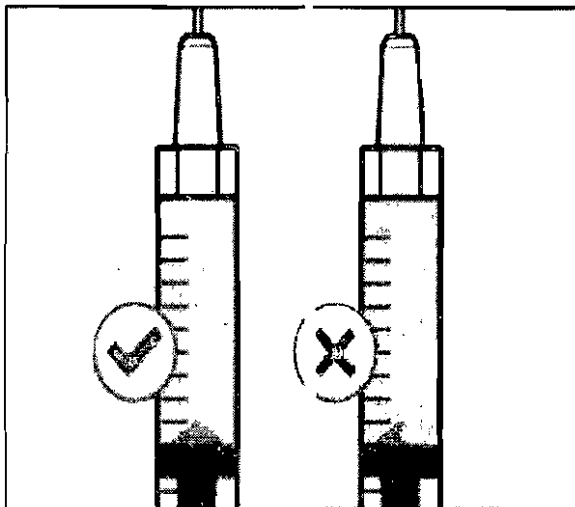
- Deslice la punta de la aguja hacia abajo de modo que quede **dentro del medicamento**.
- Lentamente lleve el émbolo hacia atrás para llenar la jeringa con más cantidad de medicamento que el necesario para la dosis prescrita.
- Tenga cuidado de no retirar el émbolo de la jeringa por completo.

**Importante:** Si la dosis indicada es mayor a la cantidad de medicamento que contiene el vial, **retire todo el medicamento y consulte de inmediato la Sección *Cómo combinar viales***.

### Paso 6. Elimine las burbujas de aire



- Mantenga la aguja en el vial y compruebe que la jeringa no contenga grandes burbujas de aire. Una burbuja de aire demasiado grande puede reducir la dosis que reciba.
- **Elimine las burbujas de aire de mayor tamaño** golpeando suavemente el cilindro de la jeringa con sus dedos hasta que las burbujas de aire asciendan a la parte superior de la jeringa. Mueva la punta de la aguja sobre el medicamento y lentamente presione el émbolo hacia arriba para eliminar las burbujas de aire de la jeringa.



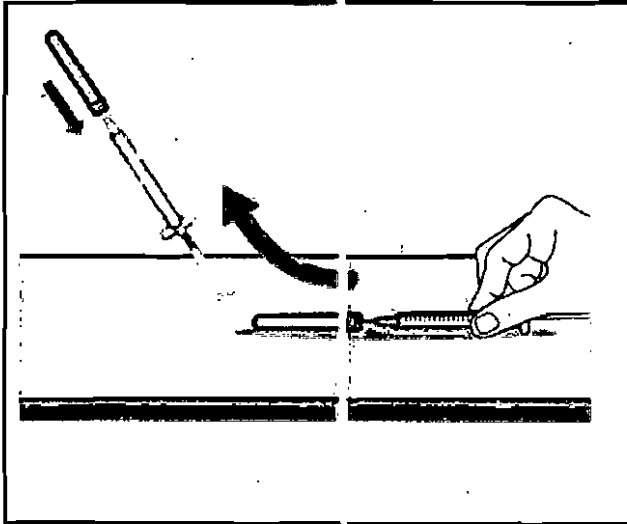
- Si la cantidad de medicamento alojado en la jeringa es la dosis exacta o es menos que la dosis prescrita, mueva la punta de la aguja hacia el medicamento y, lentamente, lleve el émbolo hacia atrás hasta que la jeringa contenga más cantidad de medicamento que el necesario para la dosis prescrita.
- Tenga cuidado de no retirar el émbolo de la jeringa por completo.
- Repita los pasos anteriores hasta eliminar las burbujas de mayor tamaño.

**Nota:** Asegúrese de contar con suficiente medicamento en la jeringa como para completar la dosis antes de continuar con el siguiente paso. Si no puede retirar todo el medicamento, coloque el vial en posición vertical boca arriba para poder recolectar todo el medicamento remanente.

⚠ No utilice la aguja de transferencia para inyectar el medicamento ya que podría causar daños, como por ejemplo dolor y sangrado.

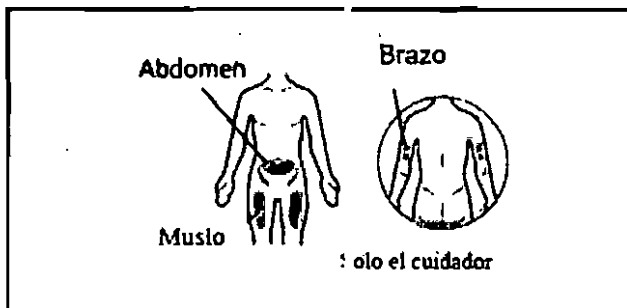
## 2. INYECCIÓN

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



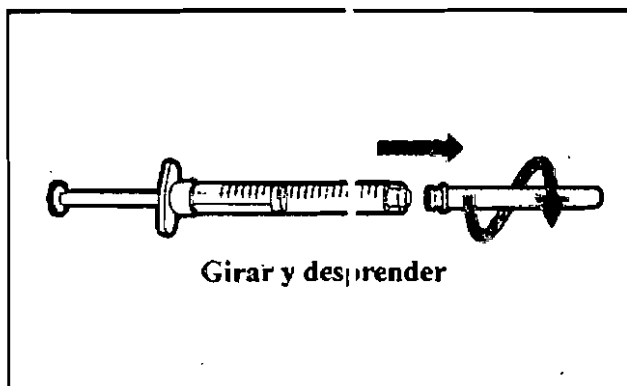
- Retire la jeringa y la aguja de transferencia del vial.
- Usando una mano, deslice la aguja de transferencia dentro de la tapa y llévela hacia arriba para cubrir la aguja.
- Una vez cubierta la aguja, presione la tapa de la aguja de transferencia contra la jeringa para sujetarla por completo con una mano para evitar que accidentalmente se pinche con la aguja.

### Paso 8. Limpie el lugar de inyección



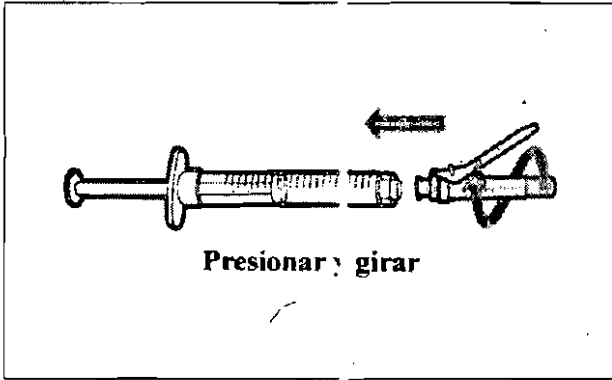
- Seleccione y limpie el lugar donde administrará la inyección con una toallita con alcohol.

### Paso 9. Extraiga la aguja de transferencia



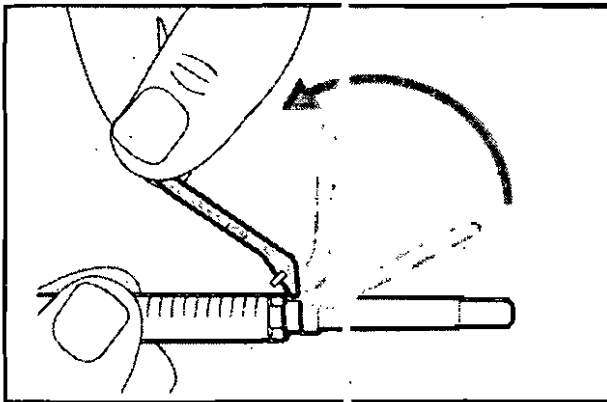
- Quite la aguja de transferencia de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj y tirando de ella suavemente.
- Deseche (descarte) la aguja de transferencia utilizada en un recipiente para objetos cortopunzantes.

**Paso 10. Coloque la aguja para inyección en la jeringa**



- Presione y gire la aguja para inyección en el sentido de las agujas del reloj en la jeringa hasta que quede bien colocada.

**Paso 11. Quite el protector de seguridad**



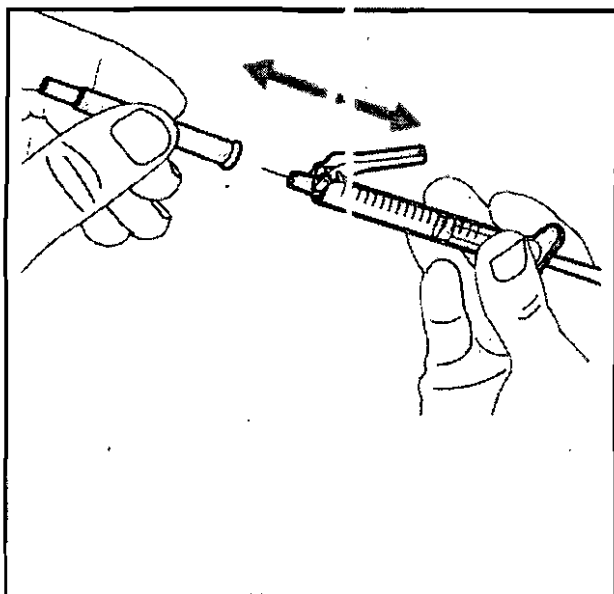
- Quite el protector de seguridad de la aguja desplazándolo hacia el cilindro de la jeringa.

LUIS ALBERTO CRISTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N. 15 311 290  
 A. ODBARADO

IF-2019-45207690-APN-DGA#ANMAT  
 ANDREA...  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 D.N. 15 311 290

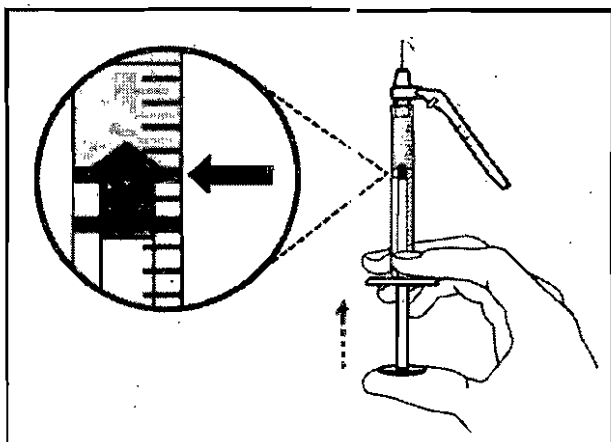


**Paso 12. Destape la aguja para inyección**



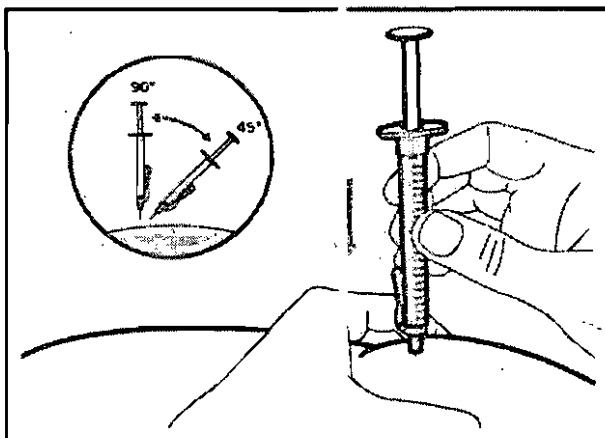
- **Con cuidado, tire directamente de la tapa de la aguja para inyección apartándola de la jeringa.**
- **Deseche (descarte) la tapa en un recipiente para objetos cortopunzantes.**
- **No toque la punta de la aguja ni permita que toque superficie alguna.**
- **Una vez que haya retirado la tapa de la aguja de inyección, el medicamento de la jeringa debe administrarse dentro de los 5 minutos.**

**Paso 13. Ajuste el émbolo según la dosis prescrita**



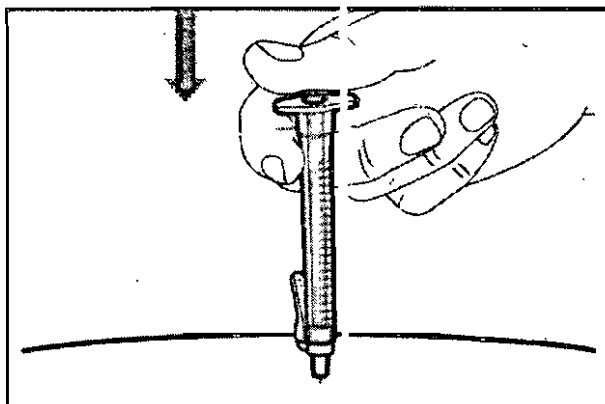
- **Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y empuje lentamente el émbolo hasta llegar a la dosis prescrita.**
- **Compruebe su dosis, asegúrese de que el borde superior del émbolo esté en línea con la marca de la jeringa que indica la dosis prescrita.**

**Paso 14. Administre la inyección subcutánea (debajo de la piel)**



- Pellizque el lugar seleccionado para la inyección e introduzca la aguja por completo en un ángulo de 45° a 90° con un movimiento rápido y firme. No sostenga ni presione el émbolo mientras introduce la aguja.
- Mantenga la posición de la jeringa y libere el lugar de inyección seleccionado.

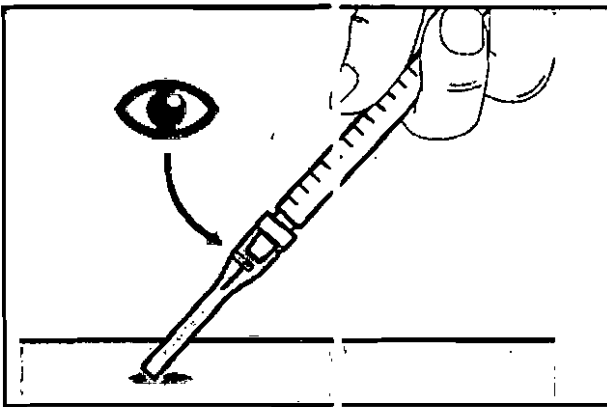
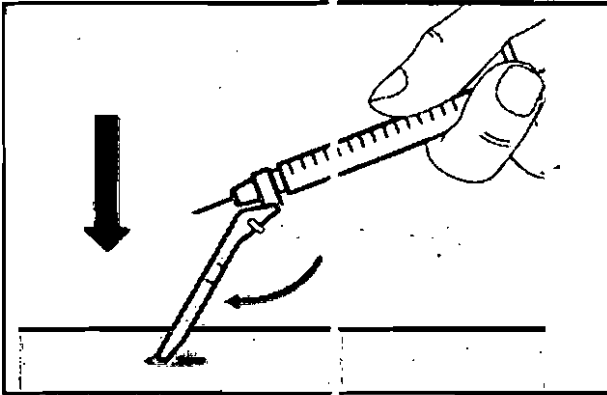
**Paso 15. Inyecte el medicamento**



- Lentamente, inyecte todo el medicamento ejerciendo una leve presión sobre el émbolo hasta completar su trayectoria.
- Quite la aguja y la jeringa del lugar de la inyección en el mismo ángulo en que introdujo la aguja.

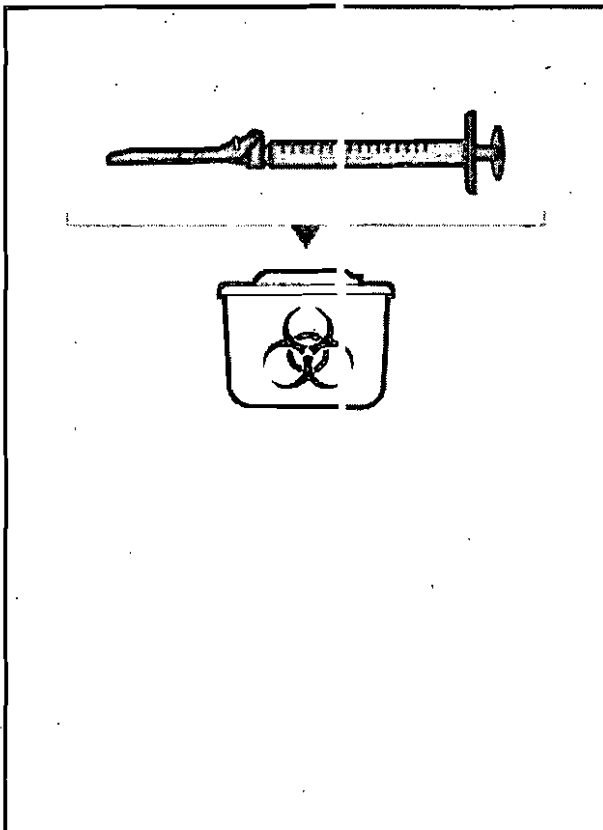
### 3. ELIMINACIÓN DE LA JERINGA Y AGUJA

- Paso 16. Cubra la aguja con el protector de seguridad



- Desplace el protector de seguridad hacia adelante, a unos 90°, alejándolo del cilindro de la jeringa.
- Sosteniendo la jeringa con una mano, presione el protector de seguridad hacia abajo contra una superficie plana con un movimiento rápido y firme hasta escuchar un "clic".
- Si no escucha un "clic", verifique si la aguja se encuentra completamente cubierta 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.

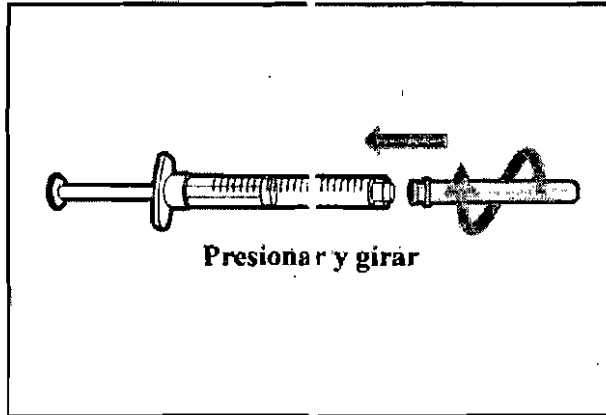
**Paso 17. Deseche (descarte) la jeringa y la aguja.**



- Coloque las agujas y jeringas usadas en un recipiente para objetos cortopunzantes, inmediatamente después de utilizadas. Para obtener más información, consulte la Sección "Cómo desechar el medicamento y los suministros".
- **No** intente quitar la aguja para inyección utilizada de la jeringa que usó.
- **No** vuelva a cubrir la aguja para inyección con la tapa.
- **Importante:** Siempre mantenga 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.



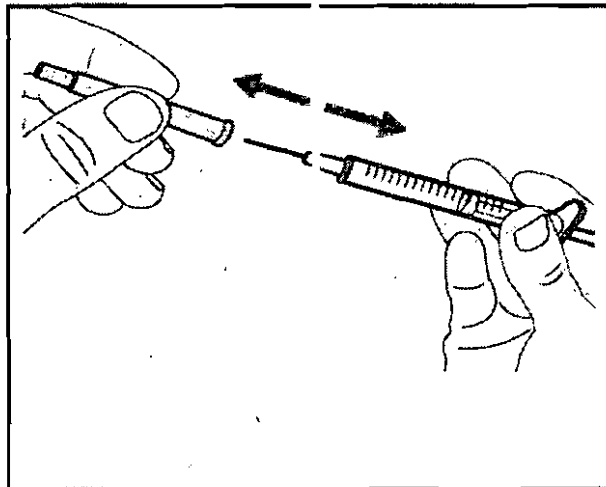
**Paso C. Coloque una aguja de transferencia nueva en la jeringa**



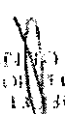
**Nota:** Usted debe utilizar una aguja de transferencia nueva cada vez que extraiga medicamento de un nuevo vial.


- Presione y gire la **nueva** aguja de transferencia en el sentido de las agujas del reloj en la jeringa hasta que quede bien colocada.
- Lentamente, lleve el émbolo hacia atrás y haga ingresar algo de aire dentro de la jeringa.

**Paso D. Retire la tapa de la aguja de transferencia**

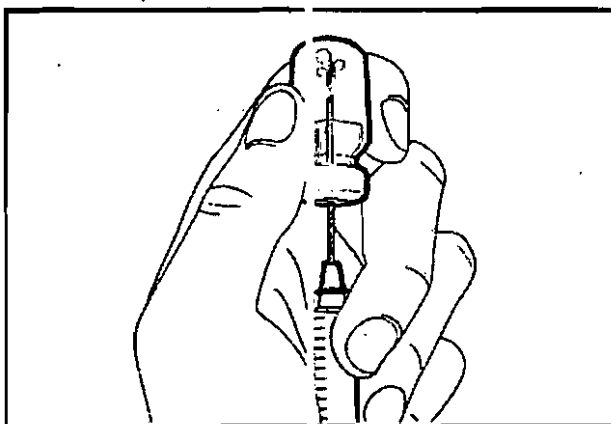
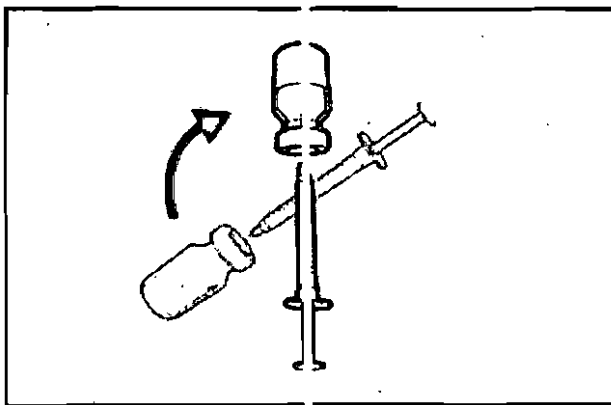
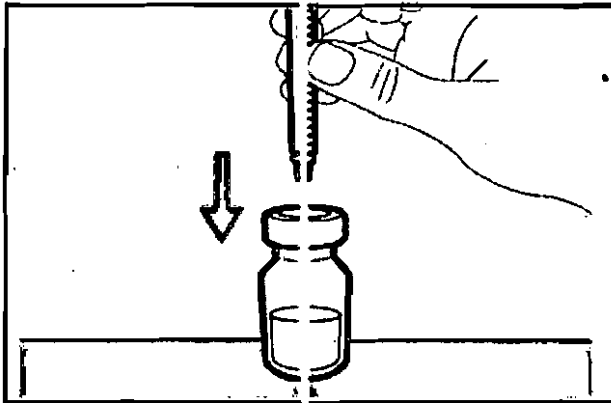


- Sostenga la jeringa por su cilindro con la tapa de la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.
- Con cuidado, quite la tapa de la aguja de transferencia en forma recta y alejándola de su cilindro. **No deseche la tapa.** Necesitará volver a colocar la tapa de la aguja de transferencia después de retirar el medicamento.
- **No toque** la punta de la aguja.

  
 INSTITUTO VENEZOLANO  
 DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
 DIVISIÓN DE INVESTIGACIONES  
 BIOMÉDICAS

  
 IF-2019-45207490-APN-DGA#ANMAT  
 ANATOMÍA Y FISIOLÓGICA  
 CC. BIOMÉDICAS  
 DIVISIÓN DE INVESTIGACIONES  
 BIOMÉDICAS

**Paso E. Inyecte aire del tro del vial**



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

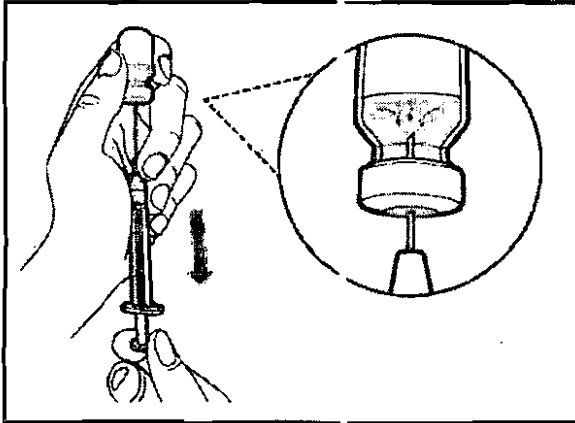
- Mantenga la aguja de transferencia en el vial y colóquelo boca abajo.

- Con la aguja apuntando hacia arriba, inyecte el aire de la jeringa sobre el nivel del medicamento.

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

- No inyecte aire dentro del medicamento ya que podría generar burbujas de aire en el producto.

**Paso F. Transfiera el medicamento a la jeringa**



- Deslice la punta de la aguja hacia abajo de modo que quede **dentro del medicamento**.
- Lentamente lleve el émbolo hacia atrás para llenar el cilindro de la jeringa con más cantidad de medicamento que el necesario para la dosis prescrita.
- Tenga cuidado de no retirar el émbolo de la jeringa por completo.

**Nota:** Asegúrese de contar con suficiente medicamento en la jeringa para completar la dosis antes de continuar con el siguiente paso. Si no pudiera retirar todo el medicamento, invierta el vial boca arriba para poder obtener el medicamento restante.

⚠ No utilice la aguja de transferencia para inyectar el medicamento ya que podría causar daños, como por ejemplo dolor y sangrado.

**Repita los pasos A - F con cada vial adicional hasta obtener mayor cantidad de medicamento que la dosis indicada. Una vez obtenida, mantenga la aguja de transferencia introducida en el vial y regrese al Paso 6. Proceda con los pasos restantes.**

Fecha de última revisión: abril 2019.

Ni (Non.inhib[NI2018-001.]) + RI + EMA (IB/0005 + PSUSA-106688-201805 + II/0002) + CDS: 2.0C + 3.0C + 4.0C + 5.0C.

Revisión abril 2019: ORIGIN/ L.

30

DR. ALBERTO CRESTA  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
F. N. L. 116.780  
APROBADO

ANEXO 1  
IF-2019/45207690-APN-DGA#ANMAT  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
SECRETARÍA DE SALUD  
NACIONAL





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INF. PACIENTE EX-2019-42314804

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.06.25 00:38:12 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.06.25 00:38:13 -03'00'