



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

Disposición

Número: DI-2019-1504-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Febrero de 2019

Referencia: 1-0047-1110-001435-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-001435-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto HEMLIBRA / EMICIZUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto HEMLIBRA para la indicación solicitada.

Que asimismo el área interviniente sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad

o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto. 6) deberá proporcionarse a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, corresponde incluir el producto HEMLIBRA / EMICIZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 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., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS,

ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial HEMLIBRA y nombre genérico EMICIZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será comercializada en la República Argentina por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF2018-56289082-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9º.- Establécese que la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 10.- Hágase saber a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 11.- Hágase saber a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13.- Hágase saber a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTÍCULO 14.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 15.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, el Certificado, rótulos, prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: HEMLIBRA

Nombre Genérico (IFA/s): EMICIZUMAB

Concentración: 30 mg/ml; 60 mg/0,4 ml; 105 mg/0,7 ml; 150 mg/ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

| Principio activo/ Nombre común | Contenido | Unidad de medida |
|--------------------------------|--|---------------------|
| EMICIZUMAB | 30 | mg/ml (30 mg/ml) |
| Excipientes | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| L-Histidina | 3,1 | mg |
| Acido L-aspártico | c.s.p. ^a | mg |
| L-Arginina | 26,1 | mg |
| Poloxámero 188 ^b | 0,5 | mg |
| Agua para inyectables | c.s.p. | 1,0 ml |

^a Concentración del tampón para obtener un pH de 6,0.

^b Poloxámero 188=polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol.

| Principio activo/ Nombre común | Contenido | Unidad de medida |
|--------------------------------|---|--------------------------|
| EMICIZUMAB | 60 | mg/0,4 ml (150 mg/ml) |
| Excipientes | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| L-Histidina | 1,2 | mg |
| Acido L-aspártico | c.s.p. ^a | mg |
| L-Arginina | 10,5 | mg |
| Poloxámero 188 ^b | 0,2 | mg |
| Agua para inyectables | c.s.p. | 0,4 ml |

^a Concentración del tampón para obtener un pH de 6,0.

^b Poloxámero 188=polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol.

| Principio activo/ Nombre común | Contenido | Unidad de medida |
|--------------------------------|---|--------------------------|
| EMICIZUMAB | 105 | mg/0,7 ml (150 mg/ml) |
| Excipientes | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| L-Histidina | 2,2 | mg |
| Acido L-aspártico | c.s.p. ^a | mg |
| L-Arginina | 18,3 | mg |
| Poloxámero 188 ^b | 0,4 | mg |
| Agua para inyectables | c.s.p. | 0,7 ml |

^a Concentración del tampón para obtener un pH de 6,0.

^b Poloxámero 188=polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol.

| | | Unidad de medida |
|--|--|------------------|
| | | |

| Principio activo/ Nombre común | Contenido | |
|--------------------------------|---|-------------------------|
| EMICIZUMAB | 150 | mg/ml (150 mg/ml) |
| Excipientes | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| L-Histidina | 3,1 | mg |
| Acido L-aspártico | c.s.p. ^a | mg |
| L-Arginina | 26,1 | mg |
| Poloxámero 188 ^b | 0,5 | mg |
| Agua para inyectables | c.s.p. | 1,0 ml |

^a Concentración del tampón para obtener un pH de 6,0.

^b Poloxámero 188=polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol.

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: 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.

Presentaciones: Envases conteniendo: 1 vial de 1 ml con 30 mg (30 mg/ml); 1 vial de 0,4 ml con 60 mg (150 mg/ml); 1 vial de 0,7 ml con 105 mg (150 mg/ml) y 1 vial de 1 ml con 150 mg (150 mg/ml).

Período de vida útil: 30 (TREINTA) MESES

Forma de conservación: Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlos de la luz. No congelar. No agitar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: subcutánea

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir hemorragias o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO. LTD., 5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku, Tokio, Japón. Fabricante del principio activo.
- CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO. LTD., 16-3, Kogyodanchi, Utsunomiya, Tochigi, Japón. Fabricante del producto terminado incluido el llenado y el acondicionamiento primario.
- F. HOFFMANN-La Roche SA, Wurmisweg, Kaiseraugst, Suiza. Etiquetado y acondicionamiento secundario del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL

PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

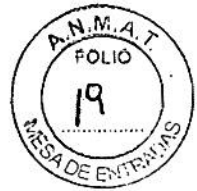
- PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I., Rawson 3150, Ricardo Rojas, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad.

Expediente N° 1-0047-1110-001435-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.02.08 11:58:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.08 11:58:52 -0300



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Hemlibra®
Emicizumab

Roche

Expendio bajo receta

(30 mg/ml)
Solución para inyección subcutánea

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-aspartico c.s.p., L-arginina 26,1 mg, Poloxámero 188: 0,5 mg y agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

Shpe
IF-2018-56789082-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Hemlibra®
Emicizumab

Roche

Expendio bajo receta

(60 mg/0,4ml)
Solución para inyección subcutánea

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.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.336.789

IF-2018-56289082-LAPN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Hemlibra®
Emicizumab

Roche

Expendio bajo receta

(105 mg/0,7ml)
Solución para inyección subcutánea

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.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.336.709

IF-2018-56289082-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APROBADA
Página 3 de 12



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Hemlibra®
Emicizumab

Roche

Expendio bajo receta

(150 mg/ml)
Solución para inyección subcutánea

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-aspartico c.s.p., L-arginina 26,1 mg, Poloxámero 188: 0,5 mg y agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.636.789

IF-2018-56284082-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APROBADA
Página 4 de 11



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Hemlibra®
Emicizumab

Roche

Expendio bajo receta

(30 mg/ml)
Solución para inyección subcutánea

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.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: DUPLICADO.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

IF-2018-5628982-APN-DECBR#ANMAT

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
Página 5



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

**Hemlibra®
Emicizumab**

Roche

Expendio bajo receta

(60 mg/0,4ml)

Solución para inyección subcutánea

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.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

**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.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: DUPLICADO.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.768

IF-2018-56289082-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
Página 6 de 12



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

**Hemlibra®
Emicizumab**

Roche

Expendio bajo receta

(105 mg/0,7ml)

Solución para inyección subcutánea

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-aspartico c.s.p., L-arginina 18,3 mg, Poloxámero 188: 0,4 mg y agua para inyectables c.s.p. 0,7 ml.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

**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.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: DUPLICADO.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.930.708

IF-2018-56289082-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
Página 7 de 10



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Hemlibra®
Emicizumab

Roche

Expendio bajo receta

(150 mg/ml)
Solución para inyección subcutánea

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.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.
NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: DUPLICADO.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J. 13.138.708

IF-2018-56289087-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA
Página 8 de 12



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

**Hemlibra®
Emicizumab**

Roche

Expendio bajo receta

(30 mg/ml)

Solución para inyección subcutánea

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.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: TRIPLICADO.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

Shpe
IF-2018-56289082-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA
Página 9 de 12

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

Hemlibra®
Emicizumab

Roche

Expendio bajo receta

(60 mg/0,4ml)
Solución para inyección subcutánea

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.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: TRIPLICADO.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789

IF-2018-56289082-APN-DECBR#ANMAT

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
B.N.I.: 18.139.067

Página 10 de 10
APROBADA



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

**Hemlibra®
Emicizumab**

Roche

Expendio bajo receta

(105 mg/0,7ml)
Solución para inyección subcutánea

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-aspartico c.s.p., L-arginina 18,3 mg, Poloxámero 188: 0,4 mg y agua para inyectables c.s.p. 0,7 ml.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

**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.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.
NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: **TRIPLICADO.**

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 2.336.789

Andrea R. Margaride
IF-2018-56789087-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Estuche: envase con 1 vial

**Hemlibra®
Emicizumab**

Roche

Expendio bajo receta

(150 mg/ml)
Solución para inyección subcutánea

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-aspartico c.s.p., L-arginina 26,1 mg, Poloxámero 188: 0,5 mg y agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

**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.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

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.

Fecha de última revisión: Octubre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Octubre 2017: TRIPLICADO.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

IF-2018-56289082-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
Página 12 de 12



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56289082-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 3 de Noviembre de 2018

Referencia: ROTULO 1110-1435-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.03 14:05:59 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.03 14:05:59 -03'00'



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

**Hemlibra®
Emicizumab**

Industria japonesa
Expendio bajo receta

Roche

Solución para inyección subcutánea

Composición

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

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

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

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

Acción terapéutica

Antihemorrágico. Hemostático sistémico.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I. 13.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 8.139.067
IF-2018-57404936-APN-DECBR#ANMAT



Indicaciones

Hemlibra está indicado para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir hemorragias o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede ser usado en todos los grupos etarios.

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.

El tratamiento con agentes bypaseantes debe interrumpirse el día anterior al comienzo de la terapia con Hemlibra (véase *Precauciones y advertencias*).

Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas y posteriormente de 1,5 mg/kg una vez por semana, administrada como una inyección subcutánea.

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 omite una inyección subcutánea semanal programada de Hemlibra, se le debe indicar al mismo que deberá administrarse la dosis olvidada tan pronto como sea posible, antes del día de la siguiente dosis prevista. En adelante, los pacientes deben reanudar el cronograma habitual de dosificación semanal. La dosis no se debe duplicar para compensar la dosis omitida.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-APPROBADO
AFROBEMBA

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes pediátricos. Se han recolectado datos de farmacocinética, seguridad y eficacia de Hemlibra en 55 pacientes pediátricos <18 años de edad. Los resultados de seguridad y eficacia fueron consistentes con los observados en adultos. Los datos actualmente disponibles se describen en *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*.

La investigación de la seguridad y eficacia de Hemlibra en niños de ≤ 2 años de edad con hemofilia A con inhibidores del factor VIII está en curso y los datos aún no están disponibles (véase *Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no se han probado específicamente en la población geriátrica. Los estudios clínicos de Hemlibra no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si existen diferencias en seguridad o eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes (véase *Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no han sido específicamente probadas en pacientes con insuficiencia renal. Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia renal leve y no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Hemlibra es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo en lugar de excreción renal y no se espera que se requiera un cambio en la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase *Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).


Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia hepática. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no se han probado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada se incluyeron en ensayos clínicos. No se dispone de datos sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hemlibra es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo en lugar de metabolismo hepático y no se espera que un cambio en la dosis sea necesario para pacientes con insuficiencia hepática (véase *Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

3

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 1.338.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5740-UBC-APN-DE-CBR#ANMAT

Forma de administración

Hemlibra es para uso subcutáneo solamente. Hemlibra debe administrarse con la 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 farmacocinéticas*). No se dispone de datos sobre la inyección en otros sitios del cuerpo.

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 nunca se debe aplicar en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida, dura o no intacta.

Durante el tratamiento con Hemlibra, se deben inyectar otros fármacos para administración subcutánea en diferentes sitios anatómicos.

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.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

4

LUIS ALBERTO CRÉSTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 1.236.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-ANMAT
APODERADA

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.

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

Se informaron casos de MAT en pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra cuando se administraron múltiples dosis de CCPa durante los estudios clínicos (*véase Reacciones adversas*). El tratamiento para los eventos de MAT incluyó terapia de soporte con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. La evidencia de la resolución de la MAT se observó una semana después de discontinuar el CCPa. Esta resolución clínica rápida se diferencia del curso clínico habitual observado en las MAT clásicas como, por ejemplo, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico atípico (*véase Reacciones adversas*).

En pacientes que reciben tratamiento profiláctico con Hemlibra se debe monitorear el desarrollo de la MAT al administrar el CCPa. El médico deberá discontinuar de inmediato el CCPa e interrumpir el tratamiento profiláctico con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos o hallazgos de laboratorio compatibles con MAT y aplicar el manejo clínicamente indicado. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento profiláctico con Hemlibra luego de la resolución de la MAT, según lo que corresponda en cada caso particular. En el caso de que se indique un agente bypaseante en un paciente que recibe la profilaxis de Hemlibra, *véase a continuación la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypaseantes*.


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

En los estudios clínicos se informaron eventos trombóticos en pacientes que recibían tratamiento profiláctico con Hemlibra al administrar múltiples dosis de CCPa (*véase Reacciones adversas*). Ninguno de estos eventos requirió terapia anticoagulante, lo que lo distingue del tratamiento habitual de los eventos trombóticos. La evidencia de mejoría o resolución se observó poco después de la discontinuación del CCPa (*véase Reacciones adversas*).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

5

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5740386-18-1350EX
SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



En pacientes que reciben tratamiento profiláctico con Hemlibra se debe monitorear el desarrollo de tromboembolismo al administrar CCPa. El médico debe discontinuar de inmediato el CCPa e interrumpir la terapia con Hemlibra si se presentan síntomas clínicos; estudios por imagen y/o hallazgos de laboratorio consistentes con eventos trombóticos y aplicar el manejo clínicamente indicado. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento profiláctico con Hemlibra luego de la resolución de los eventos trombóticos, según corresponda en cada caso particular.

En el caso de que se indique un agente bypaseante en un paciente que recibe la profilaxis de Hemlibra, véase a continuación la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypaseantes.

Guía de dosificación sobre el uso de agentes bypaseantes en pacientes que reciben el tratamiento profiláctico con Hemlibra

Discontinúe el tratamiento con agentes bypaseantes el día anterior al inicio del tratamiento profiláctico 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 bypaseantes que se utilizarán mientras se recibe tratamiento profiláctico con Hemlibra.


Hemlibra aumenta el potencial de coagulación. Por lo tanto, la dosis del agente bypaseante requerida puede ser inferior a la utilizada sin el tratamiento profiláctico con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con agentes bypaseantes dependerán de la ubicación y magnitud de la hemorragia y de la condición clínica del paciente. Evite el uso de CCPa a menos que no haya otras opciones/alternativas de tratamiento disponibles. Si se indica un CCPa en un paciente que recibe tratamiento profiláctico con Hemlibra, la dosis inicial no debe superar las 50 U/kg. Si la hemorragia no se controla con la dosis inicial de un CCPa de hasta 50 U/kg, las dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo orientación o supervisión médica y las dosis totales de CCPa no deben superar las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El tratamiento médico debe evaluar cuidadosamente el riesgo de MAT y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia al considerar el tratamiento con CCPa más allá de la dosis inicial de 100 U/kg en las primeras 24 horas.

En pacientes que recibían tratamiento profiláctico con Hemlibra en los estudios clínicos, no se observaron casos de MAT ni eventos trombóticos con el uso del factor VII activado recombinante (rFVIIa) solo.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

6


LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 11.336.769
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-AFN-DIC-2018-ANMAT
D.N.I. 18.139.037
ANMAT



Se debe seguir la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypaseantes durante al menos 6 meses después de discontinuar el tratamiento profiláctico con Hemlibra (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Interferencia en los análisis de coagulación de laboratorio

Hemlibra afecta los ensayos para la determinación de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y todos los ensayos basados en aPTT como, por ejemplo, la actividad del ensayo de una etapa de factor VIII (FVIII) (véase *Tabla 1*). Por lo tanto, los resultados de los análisis de laboratorio de coagulación basados en aPTT en pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra no se deben utilizar para monitorear la actividad de Hemlibra, determinar la dosis para el reemplazo de factores o la anticoagulación o medir los títulos de los inhibidores de FVIII. Los análisis de laboratorio que no se vieron afectados por Hemlibra se muestran en la *Tabla 1*. (véase *Interacciones*).

Tabla 1. Resultados de los análisis de coagulación afectados y no afectados por Hemlibra

| Resultados afectados por Hemlibra | Resultados no afectados por Hemlibra |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).• Tiempo de coagulación activada (ACT).• Ensayos de factor basados en el aPTT, de una etapa.• Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basada en aPTT.• Ensayos Bethesda (método coagulométrico) para dosaje de los inhibidores del factor VIII. | <ul style="list-style-type: none">• Tiempo de trombina (TT).• Ensayos de factor basados en TP, de una etapa.• Ensayos de factor que no sea el FVIII* por método cromogénico.• Inmunoensayos (es decir, ELISA, métodos turbidimétricos).• Ensayos Bethesda (cromogénico con plasma bovino) para los títulos de los inhibidores del factor VIII.• Pruebas genéticas de los factores de coagulación. |

* Para ver consideraciones importantes con respecto a los ensayos cromogénicos de la actividad del FVIII, véase *Interacciones*.

Pacientes pediátricos

Las advertencias y precauciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

7

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
IF-2018-5740436-APN-DECBR#ANMAT

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres con capacidad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Hemlibra y por lo menos 6 meses después del cese del tratamiento con Hemlibra (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos 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 Hemlibra en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con Hemlibra. Se desconoce si Hemlibra 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 sólo si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si emicizumab se excreta en la leche humana. 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. Debe tomarse una decisión sobre si suspender la lactancia materna o suspender o abstenerse del tratamiento con Hemlibra teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia materna.

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.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

8

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.316.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5740486-139-067-DECBR#ANMAT

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa adecuados o bien controlados con Hemlibra.

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica entre Hemlibra y CCPa (véanse *Precauciones y advertencias y Reacciones adversas*).

Existe la posibilidad de hipercoagulabilidad con rFVIIa o FVIII con Hemlibra basándose en los experimentos preclínicos, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

Interacciones entre medicamentos y análisis de laboratorio

Efectos de Hemlibra en los resultados de los análisis de coagulación

Hemlibra reemplaza la actividad de cofactor del complejo tenasa del factor VIII activado (FVIIIa). Los análisis de laboratorio de coagulación basados en la vía intrínseca de la coagulación (es decir, aPTT) miden el tiempo total de coagulación de la sangre, incluso el tiempo necesario para la activación de FVIII a FVIIIa por la trombina. Estos análisis basados en la vía intrínseca arrojarán tiempos de coagulación excesivamente cortos con Hemlibra, ya que no requiere activación por la trombina. El tiempo de coagulación intrínseca excesivamente corto alterará entonces todos los ensayos de factor basados en aPTT, como el ensayo de actividad del factor VIII de una etapa (véase *Precauciones y advertencias, Tabla 1*). Sin embargo, los ensayos de un factor donde se utilizan métodos cromogénicos o inmunoensayos no se ven afectados por Hemlibra y se pueden utilizar para monitorear los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas relacionadas con los ensayos de la actividad cromogénica del factor VIII, como se describe a continuación.

Los análisis de la actividad del factor VIII cromogénica se pueden preparar con proteínas de coagulación de origen humano o bovino. Los ensayos que contienen factores de coagulación humanos son sensibles a Hemlibra, pero pueden sobreestimar el potencial hemostático clínico de Hemlibra. En cambio, los ensayos que contienen factores de coagulación bovinos son insensibles a Hemlibra (no hay medición de actividad) y se pueden usar para monitorear la actividad del factor VIII endógeno o infundido, o para medir los inhibidores anti-factor VIII.

Hemlibra permanece activo en presencia de inhibidores al factor VIII y, de este modo, produce un resultado falso negativo en los ensayos Bethesda coagulométricos que miden la inhibición funcional del factor VIII. En cambio, se puede utilizar un ensayo Bethesda cromogénico en el que se utiliza factor VIII de origen bovino que es insensible a Hemlibra. Debido a la prolongada vida media de Hemlibra, estos efectos sobre los ensayos de coagulación pueden persistir hasta 6 meses después de la última dosis (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

9

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 1.1336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-5740456-APN-DECBR#ANMAT

Pacientes pediátricos

Las interacciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más graves informadas en los ensayos clínicos con Hemlibra fueron microangiopatía trombótica (MAT) y eventos trombóticos, incluyendo trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa superficial concomitantemente con necrosis cutánea (véanse *Precauciones y advertencias y la información detallada a continuación*).

Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis de Hemlibra fueron: reacciones en el sitio de inyección (18%) y cefalea (12%).

En total, tres pacientes (2,1%) de los ensayos clínicos que recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra se retiraron del tratamiento debido a las RAM, las cuales fueron MAT, necrosis cutánea, tromboflebitis superficial y alteración en el lugar de inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las siguientes RAM se basan en datos agrupados de dos ensayos clínicos de fase III (BH29884 y BH29992) y un ensayo clínico de fases I/II (ACE002JP), donde un total de 141 pacientes masculinos con hemofilia A recibieron por lo menos una dosis de Hemlibra como tratamiento profiláctico de rutina. Ochenta y seis pacientes (61%) eran adultos, 36 (26%) adolescentes (≥ 12 a < 18 años de edad) y 19 (13%) niños (≥ 2 a < 12 años de edad). Siete de los 141 pacientes (5%) incluidos en la población de seguridad eran pacientes sin inhibidores del factor VIII del ensayo clínico de fases I/II. La duración mediana de exposición en los estudios fue de 20,9 semanas (rango: 3 a 177,2 semanas).

Las RAM observadas en los pacientes que recibieron Hemlibra durante los ensayos clínicos se presentan en la Tabla 2, utilizando el sistema de clasificación por órganos y sistemas y las categorías de frecuencia definidas como: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

10

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I. 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I. 13.139.067
IF-2018-574036-AR-DECBR#ANMAT



Tabla 2. Resumen de las RAM a partir de datos agrupados de ensayos clínicos con Hemlibra

| Clasificación por órganos y sistemas | Cantidad de pacientes (n=141) | Porcentaje de pacientes | Frecuencias |
|--|-------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Reacciones adversas | | | |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | |
| Alteración en el lugar de inyección | 26 | 18% | Muy frecuentes |
| Fiebre | 8 | 6% | Frecuentes |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | | |
| Cefalea | 17 | 12% | Muy frecuentes |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | |
| Diarrea | 9 | 6% | Frecuentes |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | | |
| Artralgia | 8 | 6% | Frecuentes |
| Mialgia | 7 | 5% | Frecuentes |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | | |
| Microangiopatía trombótica | 2 | 1% | Frecuentes |
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | | | |
| Trombosis del seno cavernoso | 1 | < 1% | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | |
| Necrosis cutánea | 1 | < 1% | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | |
| Tromboflebitis superficial | 1 | < 1% | Poco frecuentes |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se reportaron eventos de MAT en 1,4% de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se reportó que cada paciente había recibido múltiples dosis de CCPa mientras estaba en tratamiento profiláctico con Hemlibra previo al desarrollo de eventos de MAT (que presentaban trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda, sin deficiencias severas en la actividad de ADAMTS13) (véase Precauciones y advertencias).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.328.789
 DIRECTOR TÉCNICO

11

 ANDREA F. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I. 18.139.087
 IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT



A un paciente se le diagnosticó MAT después de haber recibido dos dosis de CCPa (94 U/kg cada una), seguidas de dos dosis de rFVIIa (85 µg/kg cada una), así como de dos dosis adicionales de CCPa (94 U/kg cada una), en el lapso de 52 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El paciente fue tratado con plasmaféresis y hemodiálisis, para lo cual, se le administraron varias dosis de rFVIIa peri-procedimiento.

A un segundo paciente se le diagnosticó MAT después de haber recibido cinco dosis de CCPa (74 U/kg cada una) en el lapso de 49 horas. El tratamiento con Hemlibra se mantuvo, no se administró más CCPa y el paciente fue manejado con tratamiento de soporte.

La MAT se resolvió en dos casos luego de la discontinuación de CCPa. Los pacientes se recuperaron por completo de la MAT dentro de las 3 semanas posteriores y un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra después de la resolución de la MAT, sin recurrencia.

Eventos trombóticos

Se informaron eventos trombóticos en 1,4% de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se reportó que cada paciente había recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibía tratamiento profiláctico con Hemlibra previo al desarrollo de los eventos trombóticos (*véase Precauciones y advertencias*).

Un paciente desarrolló trombosis del seno cavernoso (TSC) después de haber recibido 8 dosis de CCPa que iban desde 83 U/kg hasta 104 U/kg cada una, en un lapso de 70,5 horas, incluso dos días en los cuales el paciente recibió un total de 258 y 276 U/kg/24 horas. Hemlibra se discontinuó y no se administró más CCPa. El evento se resolvió en 18 días sin anticoagulación y se reanudó la administración de Hemlibra.

A otro paciente se le diagnosticó necrosis cutánea y tromboflebitis superficial concomitante después de haber recibido dos dosis de CCPa (101 U/kg cada una) con 24 horas de diferencia. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. Los eventos de necrosis cutánea y tromboflebitis superficial se resolvieron con tratamiento de soporte y no recibió anticoagulación.

Alteraciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLI) se informaron muy frecuentemente en los ensayos clínicos. Todas las RLI observadas en los ensayos clínicos con Hemlibra que se informaron no fueron graves y generalmente de intensidad leve a moderada. La mayoría de las RLI se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de las reacciones que se informaron más frecuentemente fueron eritema (7,8%), prurito en el sitio de inyección (6,4%) y dolor en el lugar de inyección (5%).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRESFA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 11.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

12
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT



Población pediátrica

El perfil de seguridad de Hemlibra fue globalmente consistente entre los niños (≥ 2 y < 12 años de edad), los adolescentes (≥ 12 y < 18 años de edad) y los adultos (≥ 18 años de edad).

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.

***“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 (Asignación preliminar).

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

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Emicizumab acerca el factor IX activado y el factor X para restaurar el funcionamiento del factor VIII activado faltante 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.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.376.789
DIRECTOR TÉCNICO

13
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404356-APN-DECBR#ANMAT



Farmacodinámica

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al cromosoma X que se caracteriza por una deficiencia del factor VIII funcional, que provoca hemorragias en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de manera espontánea o como resultado de trauma accidental o quirúrgico. La terapia profiláctica con Hemlibra acorta el aPTT y aumenta la actividad del factor VIII reportada (utilizando un ensayo cromogénico con factores de coagulación humana). Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el verdadero efecto hemostático de emicizumab *in vivo* (aPTT excesivamente corto y se puede sobreestimar la actividad del factor VIII reportada) pero proporcionan una indicación relativa del efecto pro-coagulante de emicizumab.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio BH29884

El tratamiento profiláctico con Hemlibra se evaluó en un estudio clínico, aleatorizado, multicéntrico, abierto en 109 varones adultos y adolescentes (de 12 a 75 años de edad) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que recibieron previamente ya sea tratamiento episódico o profiláctico con agentes bypassantes. En el estudio, los pacientes recibieron tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra (grupos A, C y D), 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante, o no recibieron tratamiento profiláctico (grupo B). Se permitió el ajuste ascendente de la dosis a 3 mg/kg una vez por semana después de 24 semanas de tratamiento profiláctico con Hemlibra en caso de eficacia subóptima (es decir, ≥ 2 hemorragias espontáneas y clínicamente significativas). Durante el estudio, dos pacientes recibieron un ajuste ascendente de su dosis de mantenimiento a 3 mg/kg una vez por semana.

Los pacientes previamente tratados con agentes bypassantes episódicos se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra (grupo A) o ningún tratamiento profiláctico (grupo B), con estratificación por tasas de hemorragias en las 24 semanas anteriores (<9 o ≥ 9). Los pacientes aleatorizados al grupo B podían cambiarse al tratamiento profiláctico con Hemlibra después de completar por lo menos 24 semanas sin tratamiento profiláctico.

Los sujetos previamente tratados con agentes bypassantes profilácticos se incorporaron al grupo C para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra. Los pacientes previamente tratados con agentes bypassantes episódicos que habían participado en un estudio no intervencional (NIS) previo a la incorporación, pero que no pudieron incluirse en el estudio BH29884 antes del cierre de los grupos A y B, se incorporaron en el grupo D para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO SIRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TÉCNICO

14
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

El objetivo primario del estudio era evaluar entre los pacientes previamente tratados con agentes bypassantes episódicos, el efecto del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en comparación con aquellos sin tratamiento profiláctico (grupo A versus grupo B) sobre la cantidad de hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de la discontinuación). Otros objetivos secundarios de la comparación aleatorizada de los grupos A y B fueron la eficacia del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en la reducción del número de todas las hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias articulares y hemorragias de articulaciones blanco, así como también, de la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud y el estado de salud de los sujetos.

El estudio también evaluó la eficacia del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en comparación con agentes bypassantes profilácticos y episódicos anteriores (comparaciones separadas) en pacientes que habían participado en el NIS antes de la incorporación (grupos A y C, respectivamente). Solo los pacientes del NIS se incluyeron en esta comparación, debido a que se recolectaron datos de hemorragias y tratamiento con el mismo nivel de detalle en ambos periodos.

Resultados de eficacia del Estudio BH29884

En el estudio BH29884, la profilaxis semanal con Hemlibra cumplió con todos los objetivos primarios y secundarios (*véanse a continuación las Tablas 3 y 4*).

El tratamiento profiláctico con Hemlibra tuvo como resultado una clínica y estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) reducción del 87% en la tasa de hemorragias tratadas en comparación con las de los pacientes sin tratamiento profiláctico (*véase Tabla 3*). Veintidós de los 35 pacientes (62,9%) tuvieron cero hemorragias tratadas con tratamiento profiláctico con Hemlibra (grupo A) en comparación con uno de 18 pacientes (5,6%) sin tratamiento profiláctico (grupo B) (*véase Tabla 3*).

El tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra tuvo como resultado una reducción clínica y estadísticamente significativa en la tasa de hemorragia para todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias articulares tratadas y hemorragias de articulaciones blanco comparadas con las de los pacientes sin tratamiento profiláctico (*véase Tabla 3*).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.316.789
DIRECTOR TÉCNICO

15
ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

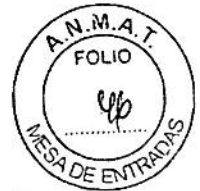


Tabla 3. Estudio BH29884: Descripción general de la eficacia (población con intención de tratar)

| Criterio de valoración | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (n=35) |
|---|---|---|
| Hemorragias tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 23,3 (12,33; 43,89) | 2,9 (1,69; 5,02) |
| % de reducción (RI), valor p | 87% (0,13), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 5,6 (0,1; 27,3) | 62,9 (44,9; 78,5) |
| ABR mediana (RIQ) | 18,8 (12,97; 35,08) | 0 (0; 3,73) |
| Todas las hemorragias | | |
| ABR (IC del 95%) | 28,3 (16,79; 47,76) | 5,5 (3,58; 8,60) |
| % de reducción (RI), valor p | 80% (0,20), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 5,6 (0,1; 27,3) | 37,1 (21,5; 55,1) |
| Hemorragias espontáneas tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 16,8 (9,94; 28,30) | 1,3 (0,73; 2,19) |
| % de reducción (RI), valor p | 92% (0,08), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 11,1 (1,4; 34,7) | 68,6 (50,7; 83,1) |
| Hemorragias articulares tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 6,7 (1,99; 22,42) | 0,8 (0,26; 2,20) |
| % de reducción (RI), valor p | 89% (0,11), 0,0050 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 50,0 (26,0; 74,0) | 85,7 (69,7; 95,2) |

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.376.789
DIRECTOR TÉCNICO

16
ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404936-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 3. Estudio BH29884: Descripción general de la eficacia (población con intención de tratar) (continuación)

| Criterio de valoración | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (n=35) |
|--|---|---|
| Hemorragias tratadas de articulaciones blanco | | |
| ABR (IC del 95%) | 3,0 (0,96; 9,13) | 0,1 (0,03; 0,58) |
| % de reducción (RI), valor p | 95% (0,05), 0,0002 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 50,0 (26,0; 74,0) | 94,3 (80,8; 99,3) |

La relación de incidencia, el intervalo de confianza del modelo NBR y el valor p es el *Test Estratificado de Wald*, comparando la tasa anualizada de hemorragias entre los grupos especificados.

Grupo B: incluye período de no profilaxis solamente.

Definiciones de sangrado basadas en criterios ISTH.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes bypaseantes.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes bypaseantes.

Incluye datos antes de titulación ascendente solamente, para pacientes cuya dosis se fue titulada ascendentemente.

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

ABR = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza; RI = relación de incidencia; RIQ = rango intercuartilo, 25^o percentil a 75^o percentil.

En el análisis intrapacientes, la profilaxis con Hemlibra resultó en una reducción estadísticamente significativa ($p=0,0003$) y clínicamente significativa (79%) en la tasa de hemorragias tratadas en comparación con la anterior profilaxis del agente bypaseante recogida en el NIS antes de la incorporación (véase *Tabla 4*).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LILIA ALDECOY GONZALEZ
FARMACÉUTICA
D.N.I.: 13.035.769
DIRECTOR TÉCNICO

17

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-574043-DG-APN-DE-007#ANMAT
MEDIADAMA



Tabla 4. Estudio BH29884: Comparación intrapaciente de la tasa anualizada de hemorragias con tratamiento profiláctico previo con agentes bypassantes versus tratamiento profiláctico con Hemlibra

| Criterio de valoración | Grupo C: Tratamiento profiláctico previo con agente bypassante (n=24) | Grupo C: Tratamiento profiláctico con Hemlibra (n=24) |
|------------------------------|--|--|
| Hemorragias tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 15,7 (11,08; 22,29) | 3,3 (1,33; 8,08) |
| % de reducción (RI), valor p | 79% (0,21), 0,0003 | |

Relación de incidencia, IC proviene del modelo NBR y el valor p es el ensayo de Wald estratificado, comparando el ABR entre los brazos especificados.

Datos comparativos entre pacientes del ENI BH29768.

Solo se incluyeron los pacientes que participaron en el ENI BH29768 y en el estudio BH29884.

Incluye datos antes de la única titulación, para pacientes cuya dosis se tituló.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes bypassantes.

Definiciones de sangrado basadas en criterios ISTH.

ABR = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza; RI = relación de incidencia.

Resultados relacionados con la salud del Estudio BH29884

Como criterio de valoración secundario, el estudio evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) para pacientes de ≥ 18 años de edad en la semana 25 según el Cuestionario de Calidad de Vida específico para Hemofilia (Hemofilia A-QoL) en adultos. El Cuestionario Hemofilia A-QoL es una medición válida y confiable de la CVRS. El grupo del tratamiento profiláctico con Hemlibra (grupo A) mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en comparación con el grupo sin tratamiento profiláctico (grupo B) en los criterios de valoración pre-especificados de la Puntuación Total del Cuestionario Hemofilia A-QoL y la Puntuación de la Escala de Salud Física en la evaluación de la semana 25 (Tabla 5).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

18

LUIS ALBERTO BARRERA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.132.769
DIRECTOR TECNICO

ANDREA T. MARGARIDE
IF-2018-57404356 JUNIO DE 2018
D.N.I.: 18.139.067
COORDINADORA

Tabla 5. Estudio BH29884: Cambios en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes (≥ 18 años) sin tratamiento profiláctico versus tratamiento profiláctico con Hemlibra después de 24 semanas

| Puntuaciones del Cuestionario Hemofilia A-QoL después de 24 semanas | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Tratamiento profiláctico con Hemlibra (n=35) |
|---|--|---|
| Puntuación Total | | |
| n | 14 ^a | 25 ^a |
| Medias ajustadas | 43,21 | 29,2 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | 14,01 (5,56; 22,45) | |
| Valor p | 0,0019 | |
| Puntuación de la escala de salud física | | |
| n | 14 ^a | 25 ^a |
| Medias ajustadas | 54,17 | 32,61 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | 21,55 (7,89; 35,22) | |
| Valor p | 0,0029 | |

Brazo B: solamente incluye periodo de no-profilaxis.

Incluye datos antes de la única titulación, para pacientes cuya dosis se tituló.

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

Los puntajes más bajos reflejan una mejor HRQoL.

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

^a Únicamente completaron el cuestionario Hemofilia A-QoL los pacientes de 18 años de edad o mayores.

Como criterio de valoración secundario, el estudio BH29884 evaluó el estado de salud según el Cuestionario de Cinco Dimensiones Cinco Niveles EuroQoL (EQ-5D-5L). EQ-5D-5L es un método válido y confiable de medición del estado de salud. El grupo de tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra (grupo A) demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en comparación con el grupo sin tratamiento profiláctico (grupo B) en los criterios de valoración pre-especificados de la Escala Visual Analógica de EQ-5D-5L y la Puntuación de Utilidad del Índice (Tabla 6), lo que demuestra que los pacientes tratados con un tratamiento profiláctico con Hemlibra informaron un mejor estado de salud en comparación con los pacientes sin tratamiento profiláctico.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 11.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

19

Andreea

ANDREEA R. MAJGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-57404338-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 6. Estudio BH29884: Cambio en el estado de salud sin tratamiento profiláctico versus el tratamiento profiláctico con Hemlibra después de 24 semanas

| Puntuaciones de EQ-5D-5L después de 24 semanas | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Tratamiento profiláctico con Hemlibra (n=35) |
|--|--|---|
| Escala Visual Analógica | | |
| n | 16 | 29 |
| Medias ajustadas | 74,36 | 84,08 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | -9,72 (-17,62; -1,82) | |
| Valor p | 0,0171 | |
| Puntuación de Utilidad del Índice | | |
| n | 16 | 29 |
| Medias ajustadas | 0,65 | 0,81 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | -0,16 (-0,25; -0,07) | |
| Valor p | 0,0014 | |

Brazo B: solamente incluye periodo de no-profilaxis.

Incluye datos antes de la única titulación, para pacientes cuya dosis se tituló.

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

Los puntajes más altos indican una mejor calidad de vida.

Diferencia clínicamente significativa: VAS: 7 puntos; Índice de utilidad: 0,07 puntos.

Estudio BH29884

Uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos menores

Existe experiencia limitada con el uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos fue determinado por el investigador. En el estudio BH29884 se llevaron a cabo cirugías o procedimientos menores en seis pacientes sin agente bypaseante peri-operatorio y esto no tuvo como resultado una hemorragia. Los procedimientos incluyeron biopsia cutánea, extracción dental, esofagogastroduodenoscopia con biopsia, aspiración de fluidos con ultrasonido y retiro de vía/catéter central. Cinco pacientes tuvieron uno o más procedimientos/cirugías menores asociados con el uso de agente bypaseante cerca del momento de estos procedimientos. Estos incluyeron colocación de catéteres centrales y extracción dental. De éstos, se notificó hemorragia causada por el procedimiento en tres pacientes (todas extracciones dentales).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.: 13.326.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.: 18.139.067

IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 7. Estudio BH29992: Eventos hemorrágicos en pacientes pediátricos ≤12 años de edad (análisis interino)

| Hemorragias ^a | % de pacientes con cero hemorragias (IC del 95%) (n=19) ^b |
|---|--|
| Hemorragias tratadas | 94,7 (74,0; 99,9) |
| Todas las hemorragias | 63,2 (38,4; 83,7) |
| Hemorragias espontáneas tratadas | 94,7 (74,0; 99,9) |
| Hemorragias articulares tratadas | 100 (82,4; 100,0) |
| Hemorragias tratadas de articulaciones blanco | 100 (82,4; 100,0) |

^a Cuestionario de hemorragias/medicación respondido por el cuidador a través de un dispositivo electrónico portátil.

^b Los datos de eficacia de los pacientes tratados <12 años (n = 19), ya que el estudio pretendía investigar principalmente el efecto del tratamiento basado en la edad.

Definiciones de sangrado basadas en criterios ISTH.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes bypaseantes.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes bypaseantes.

En el análisis intrapaciente, el tratamiento profiláctico con Hemlibra tuvo como resultado una reducción del 100% en las hemorragias tratadas en ocho pacientes pediátricos después de por lo menos 12 semanas de tratamiento en comparación con sus tasas de hemorragias recolectadas en el NIS antes de la incorporación.

Estudio BH29992

Uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos menores

Existe experiencia limitada con el uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos fue determinado por el investigador. En el estudio BH29992, se llevaron a cabo sin el uso de agentes bypaseantes perioperatorios un retiro de catéter y una restauración dentaria; los mismos no tuvieron como resultado una hemorragia. Se realizó una apendicectomía con una dosis preoperatoria de un agente bypaseante y no se asoció con una hemorragia postoperatoria.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial para una respuesta inmune en pacientes tratados con Hemlibra. Un total de 141 pacientes fueron sometidos a pruebas para detectar anticuerpos anti-emicizumab en los ensayos clínicos. Cuatro pacientes (2,8%) dieron positivo para anticuerpos anti-emicizumab, todos los cuales eran no neutralizantes.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

22

LHIQ ALBERTA BUSTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.367.69
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-APN-18-129-007-ANMAT

Los datos reflejan el número de pacientes cuyos resultados de las pruebas fueron considerados positivos para anticuerpos para emicizumab en un ELISA. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo depende considerablemente de varios factores, como la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento en que se recolectaron las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra emicizumab y la de anticuerpos contra otros productos podría resultar confusa.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Hemlibra se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos y utilizando un análisis farmacocinético poblacional en una base de datos compuesta por 141 pacientes con hemofilia A.

Absorción

Después de la administración subcutánea de Hemlibra en pacientes con hemofilia A, la vida media de absorción fue de 1,7 días.

Luego de varias administraciones subcutáneas de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas en pacientes con hemofilia A, la media de la concentración plasmática valle (\pm SD) de Hemlibra aumentó hasta alcanzar $54,6 \pm 14,3$ μ g/ml en la semana 5. Las concentraciones plasmáticas valle superiores a 50 μ g/ml se mantuvieron de allí en adelante con la dosis semanal de 1,5 mg/kg (*Figura 1*).

La media prevista (\pm SD) C_{valle} y $C_{\text{máx}}$ en estado de equilibrio fue de $52,8 \pm 13,5$ μ g/ml y $56,5 \pm 13,8$ μ g/ml, respectivamente. La proporción media (\pm SD) de $C_{\text{máx}}/C_{\text{valle}}$ en estado de equilibrio fue de $1,07 \pm 0,03$.

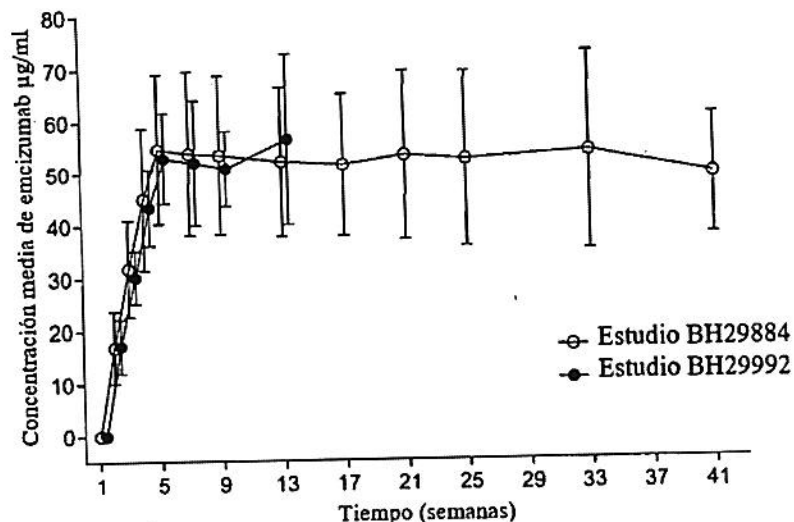
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067

IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

Figura 1. Estudios BH29884 y BH29992: Media de concentraciones plasmáticas valle de Hemlibra ($\mu\text{g/ml}$)



En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta después de la administración subcutánea de 1 mg/kg fue de entre 80,4% y 93,1%, según el sitio de inyección. Se observaron perfiles farmacocinéticos similares después de la administración subcutánea en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo. Hemlibra se puede inyectar indistintamente en estos puntos anatómicos (*véase Posología y formas de administración*).

Distribución

Después de una única dosis intravenosa de 0,25 mg/kg de Hemlibra en sujetos sanos, el volumen de distribución en estado de equilibrio fue de 106 ml/kg (es decir, 7,4 litros para un adulto de 70 kg). Hemlibra no se utiliza para uso intravenoso (*véase Posología y formas de administración*).

El volumen de distribución aparente (VDA), estimado por el análisis farmacocinético poblacional, en sujetos con hemofilia A después de varias dosis subcutáneas de Hemlibra, fue de 11,4 litros.

Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo de Hemlibra. Los anticuerpos de IgG son catabolizados principalmente por proteólisis lisosomal y luego son eliminados o reutilizados por el cuerpo.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

24

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 11.333.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA S. MARGARIDE
CG-ORIENTADA TÉCNICA
IF-2018-57404036/APN/19/DEC/BR#ANMAT
AFIDERADA

Eliminación

Después de la administración intravenosa de 0,25 mg/kg de Hemlibra en sujetos sanos, el clearance total fue de 3,26 ml/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 sola inyección subcutánea en sujetos sanos, la vida media de eliminación fue de aproximadamente 4 a 5 semanas.

Después de varias inyecciones subcutáneas de Hemlibra en pacientes con hemofilia A, el clearance aparente fue de 0,244 litro/día y la vida media de eliminación aparente de 27,8 días.

Linealidad de la dosis

Hemlibra presentó una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con hemofilia A sobre el rango de dosis de 0,3 a 3 mg/kg una vez por semana después de la administración subcutánea.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se evaluó la farmacocinética de Hemlibra en pacientes pediátricos en un análisis farmacocinético poblacional, que incluyó 19 niños (<12 años de edad) y 36 adolescentes (de 12 a 17 años de edad) con hemofilia A.

La farmacocinética de Hemlibra no se vio influenciada por la edad en pacientes pediátricos con hemofilia A.

Pacientes de edad avanzada

El efecto de la edad sobre la farmacocinética de emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético de población que incluía tres pacientes de 65 años y mayores (no hubo pacientes mayores de 75 años de edad). El clearance aumentó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de emicizumab entre pacientes <65 años y pacientes ≥ 65 años.

Etnia

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

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

25

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 1.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-APN-DE-039-057-ANMAT
AROBELABX

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de emicizumab. Ningún paciente tuvo insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos sobre el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A en el análisis farmacocinético poblacional tenían función hepática normal (bilirrubina y GOT \leq LSN, n=113) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq LSN y GOT $>$ LSN o bilirrubina $<1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier GOT, n=17). El deterioro hepático leve no afectó la farmacocinética de emicizumab (véase *Posología y formas de administración*). La insuficiencia hepática fue definida por los criterios del *National Cancer Institute* (NCI) de disfunción hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de farmacología de seguridad y criterios de valoración de toxicidad reproductiva.

No se han realizado estudios en animales para investigar los efectos carcinogénicos de Hemlibra, ni ensayos *in vitro* e *in vivo* de mutagenicidad para Hemlibra.

Hemlibra no causó cambios toxicológicos en los órganos reproductores de monos macacos (monos *cynomolgus*) machos o hembras con dosis de hasta 30 mg/kg/semana en estudios de toxicidad general subcutánea de hasta 26 semanas de duración y a dosis de hasta 100 mg/kg/semana en un estudio de toxicidad general intravenosa de 4 semanas.

Teratogenicidad

No se dispone de datos con respecto a los efectos secundarios potenciales del emicizumab en el desarrollo embriofetal.

Otros

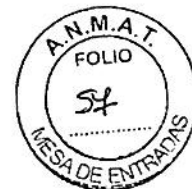
En un estudio *in vitro* de liberación de citoquinas que utilizó sangre entera de adultos sanos, los niveles de citocinas inducidas por el emicizumab fueron comparables a los inducidos por otros anticuerpos de bajo riesgo.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

26

LUIS ALBERTO BOSTA
DIRECTOR TÉCNICO
30/789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5740436-139-067
ANMAT



Sobredosificación

No se dispone de datos sobre la sobredosificación con emicizumab.

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 y agujas recomendadas (*véase Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

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 pueden mantenerse a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) durante un máximo de 7 días.

Después del almacenamiento a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden ser devueltos al refrigerador. El tiempo acumulativo de almacenamiento a temperatura ambiente no debe exceder los 7 días.

Vial perforado y jeringa llena

Una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento debe utilizarse inmediatamente, ya que el mismo no contiene conservantes antimicrobianos.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.321.789
DIRECTOR TÉCNICO

27
ANDREA RIVERGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-57404356-APN-DECBR#ANMAT



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; Periodo de validez*.

Aspecto y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón de goma engastado con una cápsula de aluminio dotada de un disco de plástico de fácil apertura.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución Hemlibra es estéril, sin conservantes y lista para usar para inyección subcutánea. La misma no necesita ser diluida.

Hemlibra debe inspeccionarse visualmente para asegurar que no hay partículas o decoloración antes de la administración. 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 solución para inyección Hemlibra son de uso único.

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para retirar la solución de Hemlibra del vial e inyectarla subcutáneamente.

Se debe usar una jeringa de 1 ml para una inyección de hasta 1 ml de solución de Hemlibra. Para una inyección mayor de 1 ml y hasta 2 ml debe usarse una jeringa de 2 a 3 ml.

Por favor, para mayor información acerca de la administración del producto véase *Posología y formas de administración* y la sección *Instrucciones de uso de la Información para el paciente*.

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 Septiembre 2017: ORIGINAL

28

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.126.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-ANMAT
DIRECTORA



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

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

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: Septiembre 2017.

NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL

29

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.708


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.439.067
IF-2018-37414330-APN-DECBR#ANMAT
APODERADA

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

**Hemlibra®
Emicizumab**

Industria japonesa
Expendio bajo receta

Roche

Solución para inyección subcutánea

Composición

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

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

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

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

Acción terapéutica

Antihemorrágico. Hemostático sistémico.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO**

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.436.789
DIRECTOR TÉCNICO

1
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404536-APN-DECBR#ANMAT

Indicaciones

Hemlibra está indicado para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir hemorragias o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede ser usado en todos los grupos etarios.

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.

El tratamiento con agentes bypaseantes debe interrumpirse el día anterior al comienzo de la terapia con Hemlibra (véase *Precauciones y advertencias*).

Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas y posteriormente de 1,5 mg/kg una vez por semana, administrada como una inyección subcutánea.

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 omite una inyección subcutánea semanal programada de Hemlibra, se le debe indicar al mismo que deberá administrarse la dosis olvidada tan pronto como sea posible, antes del día de la siguiente dosis prevista. En adelante, los pacientes deben reanudar el cronograma habitual de dosificación semanal. La dosis no se debe duplicar para compensar la dosis omitida.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 11.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA E. MARGARIDE²
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.037
APODERADA
IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes pediátricos. Se han recolectado datos de farmacocinética, seguridad y eficacia de Hemlibra en 55 pacientes pediátricos <18 años de edad. Los resultados de seguridad y eficacia fueron consistentes con los observados en adultos. Los datos actualmente disponibles se describen en *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*.

La investigación de la seguridad y eficacia de Hemlibra en niños de ≤ 2 años de edad con hemofilia A con inhibidores del factor VIII está en curso y los datos aún no están disponibles (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no se han probado específicamente en la población geriátrica. Los estudios clínicos de Hemlibra no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si existen diferencias en seguridad o eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no han sido específicamente probadas en pacientes con insuficiencia renal. Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia renal leve y no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Hemlibra es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo en lugar de excreción renal y no se espera que se requiera un cambio en la dosis en pacientes con insuficiencia renal (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

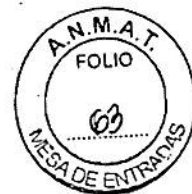
No se recomiendan ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia hepática. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no se han probado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada se incluyeron en ensayos clínicos. No se dispone de datos sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hemlibra es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo en lugar de metabolismo hepático y no se espera que un cambio en la dosis sea necesario para pacientes con insuficiencia hepática (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIO ALBERTO BRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA P. MARGARIDE ³
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
APODERADA

IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT



Forma de administración

Hemlibra es para uso subcutáneo solamente. Hemlibra debe administrarse con la 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 farmacocinéticas*). No se dispone de datos sobre la inyección en otros sitios del cuerpo.

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 nunca se debe aplicar en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida, dura o no intacta.

Durante el tratamiento con Hemlibra, se deben inyectar otros fármacos para administración subcutánea en diferentes sitios anatómicos.

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.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO**

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 11.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.097
MODERADA

IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

En pacientes que reciben tratamiento profiláctico con Hemlibra se debe monitorear el desarrollo de tromboembolismo al administrar CCPa. El médico debe discontinuar de inmediato el CCPa e interrumpir la terapia con Hemlibra si se presentan síntomas clínicos, estudios por imagen y/o hallazgos de laboratorio consistentes con eventos trombóticos y aplicar el manejo clínicamente indicado. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento profiláctico con Hemlibra luego de la resolución de los eventos trombóticos, según corresponda en cada caso particular.

En el caso de que se indique un agente bypassante en un paciente que recibe la profilaxis de 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 el tratamiento profiláctico con Hemlibra

Discontinúe el tratamiento con agentes bypassantes el día anterior al inicio del tratamiento profiláctico 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 que se utilizarán mientras se recibe tratamiento profiláctico con Hemlibra.

Hemlibra aumenta el potencial de coagulación. Por lo tanto, la dosis del agente bypassante requerida puede ser inferior a la utilizada sin el tratamiento profiláctico con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con agentes bypassantes dependerán de la ubicación y magnitud de la hemorragia y de la condición clínica del paciente. Evite el uso de CCPa a menos que no haya otras opciones/alternativas de tratamiento disponibles. Si se indica un CCPa en un paciente que recibe tratamiento profiláctico con Hemlibra, la dosis inicial no debe superar las 50 U/kg. Si la hemorragia no se controla con la dosis inicial de un CCPa de hasta 50 U/kg, las dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo orientación o supervisión médica y las dosis totales de CCPa no deben superar las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El tratamiento médico debe evaluar cuidadosamente el riesgo de MAT y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia al considerar el tratamiento con CCPa más allá de la dosis inicial de 100 U/kg en las primeras 24 horas.

En pacientes que recibían tratamiento profiláctico con Hemlibra en los estudios clínicos, no se observaron casos de MAT ni eventos trombóticos con el uso del factor VII activado recombinante (rFVIIa) solo.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

6

LUIS ALEJANDRO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 16.158.739
DIRECCIÓN TÉCNICA

ANDREA RIVERA CARIDE
CO-DIRECTORA DE CLÍNICA
D.N.I.: 8.139.067
PREVENCIÓN

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

Interferencia en los análisis de coagulación de laboratorio

Hemlibra afecta los ensayos para la determinación de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y todos los ensayos basados en aPTT como, por ejemplo, la actividad del ensayo de una etapa de factor VIII (FVIII) (véase *Tabla 1*). Por lo tanto, los resultados de los análisis de laboratorio de coagulación basados en aPTT en pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra no se deben utilizar para monitorear la actividad de Hemlibra, determinar la dosis para el reemplazo de factores o la anticoagulación o medir los títulos de los inhibidores de FVIII. Los análisis de laboratorio que no se vieron afectados por Hemlibra se muestran en la *Tabla 1*. (véase *Interacciones*).

Tabla 1. Resultados de los análisis de coagulación afectados y no afectados por Hemlibra

| Resultados afectados por Hemlibra | Resultados no afectados por Hemlibra |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). • Tiempo de coagulación activada (ACT). • Ensayos de factor basados en el aPTT, de una etapa. • Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basada en aPTT. • Ensayos Bethesda (método coagulométrico) para dosaje de los inhibidores del factor VIII. | <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de trombina (TT). • Ensayos de factor basados en TP, de una etapa. • Ensayos de factor que no sea el FVIII* por método cromogénico. • Inmunoensayos (es decir, ELISA, métodos turbidimétricos). • Ensayos Bethesda (cromogénico con plasma bovino) para los títulos de los inhibidores del factor VIII. • Pruebas genéticas de los factores de coagulación. |

* Para ver consideraciones importantes con respecto a los ensayos cromogénicos de la actividad del FVIII, véase *Interacciones*.

Pacientes pediátricos

Las advertencias y precauciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

ALFONSO ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.735.789
DIRECTOR TÉCNICO

*Jeep*⁷
ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.037

IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres con capacidad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Hemlibra y por lo menos 6 meses después del cese del tratamiento con Hemlibra (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos 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 Hemlibra en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con Hemlibra. Se desconoce si Hemlibra 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 sólo si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si emicizumab se excreta en la leche humana. 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. Debe tomarse una decisión sobre si suspender la lactancia materna o suspender o abstenerse del tratamiento con Hemlibra teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia materna.

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.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

8

LUIO ALBERTO GONZÁLEZ
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 9.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-57404330-18-158-057
NDP GELBRX

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa adecuados o bien controlados con Hemlibra.

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica entre Hemlibra y CCPa (véanse *Precauciones y advertencias y Reacciones adversas*).

Existe la posibilidad de hipercoagulabilidad con rFVIIa o FVIII con Hemlibra basándose en los experimentos preclínicos, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

Interacciones entre medicamentos y análisis de laboratorio

Efectos de Hemlibra en los resultados de los análisis de coagulación

Hemlibra reemplaza la actividad de cofactor del complejo tenasa del factor VIII activado (FVIIIa). Los análisis de laboratorio de coagulación basados en la vía intrínseca de la coagulación (es decir, aPTT) miden el tiempo total de coagulación de la sangre, incluso el tiempo necesario para la activación de FVIII a FVIIIa por la trombina. Estos análisis basados en la vía intrínseca arrojarán tiempos de coagulación excesivamente cortos con Hemlibra, ya que no requiere activación por la trombina. El tiempo de coagulación intrínseca excesivamente corto alterará entonces todos los ensayos de factor basados en aPTT, como el ensayo de actividad del factor VIII de una etapa (véase *Precauciones y advertencias, Tabla 1*). Sin embargo, los ensayos de un factor donde se utilizan métodos cromogénicos o inmunoensayos no se ven afectados por Hemlibra y se pueden utilizar para monitorear los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas relacionadas con los ensayos de la actividad cromogénica del factor VIII, como se describe a continuación.

Los análisis de la actividad del factor VIII cromogénica se pueden preparar con proteínas de coagulación de origen humano o bovino. Los ensayos que contienen factores de coagulación humanos son sensibles a Hemlibra, pero pueden sobreestimar el potencial hemostático clínico de Hemlibra. En cambio, los ensayos que contienen factores de coagulación bovinos son insensibles a Hemlibra (no hay medición de actividad) y se pueden usar para monitorear la actividad del factor VIII endógeno o infundido, o para medir los inhibidores anti-factor VIII.

Hemlibra permanece activo en presencia de inhibidores al factor VIII y, de este modo, produce un resultado falso negativo en los ensayos Bethesda coagulométricos que miden la inhibición funcional del factor VIII. En cambio, se puede utilizar un ensayo Bethesda cromogénico en el que se utiliza factor VIII de origen bovino que es insensible a Hemlibra.

Debido a la prolongada vida media de Hemlibra, estos efectos sobre los ensayos de coagulación pueden persistir hasta 6 meses después de la última dosis (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIO ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.316.789
DIRECTOR TÉCNICO

9
ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404306-APN-DECSR#ANMAT



Pacientes pediátricos

Las interacciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más graves informadas en los ensayos clínicos con Hemlibra fueron microangiopatía trombótica (MAT) y eventos trombóticos, incluyendo trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa superficial concomitantemente con necrosis cutánea (véanse *Precauciones y advertencias* y *la información detallada a continuación*).

Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis de Hemlibra fueron: reacciones en el sitio de inyección (18%) y cefalea (12%).

En total, tres pacientes (2,1%) de los ensayos clínicos que recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra se retiraron del tratamiento debido a las RAM, las cuales fueron MAT, necrosis cutánea, tromboflebitis superficial y alteración en el lugar de inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las siguientes RAM se basan en datos agrupados de dos ensayos clínicos de fase III (BH29884 y BH29992) y un ensayo clínico de fases I/II (ACE002JP), donde un total de 141 pacientes masculinos con hemofilia A recibieron por lo menos una dosis de Hemlibra como tratamiento profiláctico de rutina. Ochenta y seis pacientes (61%) eran adultos, 36 (26%) adolescentes (≥ 12 a < 18 años de edad) y 19 (13%) niños (≥ 2 a < 12 años de edad). Siete de los 141 pacientes (5%) incluidos en la población de seguridad eran pacientes sin inhibidores del factor VIII del ensayo clínico de fases I/II. La duración mediana de exposición en los estudios fue de 20,9 semanas (rango: 3 a 177,2 semanas).

Las RAM observadas en los pacientes que recibieron Hemlibra durante los ensayos clínicos se presentan en la Tabla 2, utilizando el sistema de clasificación por órganos y sistemas y las categorías de frecuencia definidas como: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

10

LUIS ALBERTO ORRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.343.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-LIBRERISTA TÉCNICA
IF-2018-5740436 LA FN-3986 BR#ANMAT

Tabla 2. Resumen de las RAM a partir de datos agrupados de ensayos clínicos con Hemlibra

| Clasificación por órganos y sistemas | Cantidad de pacientes (n=141) | Porcentaje de pacientes | Frecuencias |
|--|-------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Reacciones adversas | | | |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | |
| Alteración en el lugar de inyección | 26 | 18% | Muy frecuentes |
| Fiebre | 8 | 6% | Frecuentes |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | | |
| Cefalea | 17 | 12% | Muy frecuentes |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | |
| Diarrea | 9 | 6% | Frecuentes |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | | |
| Artralgia | 8 | 6% | Frecuentes |
| Mialgia | 7 | 5% | Frecuentes |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | | |
| Microangiopatía trombótica | 2 | 1% | Frecuentes |
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | | | |
| Trombosis del seno cavernoso | 1 | < 1% | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | |
| Necrosis cutánea | 1 | < 1% | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | |
| Tromboflebitis superficial | 1 | < 1% | Poco frecuentes |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Microangiopatía trombótica (MAT)

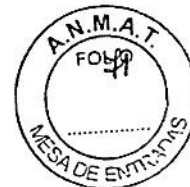
Se reportaron eventos de MAT en 1,4% de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se reportó que cada paciente había recibido múltiples dosis de CCPa mientras estaba en tratamiento profiláctico con Hemlibra previo al desarrollo de eventos de MAT (que presentaban trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda, sin deficiencias severas en la actividad de ADAMTS13) (véase Precauciones y advertencias).

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I. 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

11

ANDREA E. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
IF-2018-57404336-ANMAT#ANMAT



A un paciente se le diagnosticó MAT después de haber recibido dos dosis de CCPa (94 U/kg cada una), seguidas de dos dosis de rFVIIa (85 µg/kg cada una), así como de dos dosis adicionales de CCPa (94 U/kg cada una), en el lapso de 52 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El paciente fue tratado con plasmaféresis y hemodiálisis, para lo cual, se le administraron varias dosis de rFVIIa peri-procedimiento.

A un segundo paciente se le diagnosticó MAT después de haber recibido cinco dosis de CCPa (74 U/kg cada una) en el lapso de 49 horas. El tratamiento con Hemlibra se mantuvo, no se administró más CCPa y el paciente fue manejado con tratamiento de soporte.

La MAT se resolvió en dos casos luego de la discontinuación de CCPa. Los pacientes se recuperaron por completo de la MAT dentro de las 3 semanas posteriores y un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra después de la resolución de la MAT, sin recurrencia.

Eventos trombóticos

Se informaron eventos trombóticos en 1,4% de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se reportó que cada paciente había recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibía tratamiento profiláctico con Hemlibra previo al desarrollo de los eventos trombóticos (*véase Precauciones y advertencias*).

Un paciente desarrolló trombosis del seno cavernoso (TSC) después de haber recibido 8 dosis de CCPa que iban desde 83 U/kg hasta 104 U/kg cada una, en un lapso de 70,5 horas, incluso dos días en los cuales el paciente recibió un total de 258 y 276 U/kg/24 horas. Hemlibra se discontinuó y no se administró más CCPa. El evento se resolvió en 18 días sin anticoagulación y se reanudó la administración de Hemlibra.

A otro paciente se le diagnosticó necrosis cutánea y tromboflebitis superficial concomitante después de haber recibido dos dosis de CCPa (101 U/kg cada una) con 24 horas de diferencia. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. Los eventos de necrosis cutánea y tromboflebitis superficial se resolvieron con tratamiento de soporte y no recibió anticoagulación.

Alteraciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLI) se informaron muy frecuentemente en los ensayos clínicos. Todas las RLI observadas en los ensayos clínicos con Hemlibra que se informaron no fueron graves y generalmente de intensidad leve a moderada. La mayoría de las RLI se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de las reacciones que se informaron más frecuentemente fueron eritema (7,8%), prurito en el sitio de inyección (6,4%) y dolor en el lugar de inyección (5%).

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO**

12

LUIO ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA S. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5740435
D.N.I.: 13.335.789
REVISOR TÉCNICO



Población pediátrica

El perfil de seguridad de Hemlibra fue globalmente consistente entre los niños (≥ 2 y < 12 años de edad), los adolescentes (≥ 12 y < 18 años de edad) y los adultos (≥ 18 años de edad).

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.

**“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 (Asignación preliminar).

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

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Emicizumab acerca el factor IX activado y el factor X para restaurar el funcionamiento del factor VIII activado faltante 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.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3.376.789
DIRECTOR TÉCNICO

13
ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
IF-2018-57404336-2018-DEC-13-ANMAT

Farmacodinámica

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al cromosoma X que se caracteriza por una deficiencia del factor VIII funcional, que provoca hemorragias en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de manera espontánea o como resultado de trauma accidental o quirúrgico. La terapia profiláctica con Hemlibra acorta el aPTT y aumenta la actividad del factor VIII reportada (utilizando un ensayo cromogénico con factores de coagulación humana). Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el verdadero efecto hemostático de emicizumab *in vivo* (aPTT excesivamente corto y se puede sobreestimar la actividad del factor VIII reportada) pero proporcionan una indicación relativa del efecto procoagulante de emicizumab.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio BH29884


El tratamiento profiláctico con Hemlibra se evaluó en un estudio clínico, aleatorizado, multicéntrico, abierto en 109 varones adultos y adolescentes (de 12 a 75 años de edad) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que recibieron previamente ya sea tratamiento episódico o profiláctico con agentes bypaseantes. En el estudio, los pacientes recibieron tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra (grupos A, C y D), 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante, o no recibieron tratamiento profiláctico (grupo B). Se permitió el ajuste ascendente de la dosis a 3 mg/kg una vez por semana después de 24 semanas de tratamiento profiláctico con Hemlibra en caso de eficacia subóptima (es decir, ≥ 2 hemorragias espontáneas y clínicamente significativas). Durante el estudio, dos pacientes recibieron un ajuste ascendente de su dosis de mantenimiento a 3 mg/kg una vez por semana.

Los pacientes previamente tratados con agentes bypaseantes episódicos se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra (grupo A) o ningún tratamiento profiláctico (grupo B), con estratificación por tasas de hemorragias en las 24 semanas anteriores (< 9 o ≥ 9). Los pacientes aleatorizados al grupo B podían cambiarse al tratamiento profiláctico con Hemlibra después de completar por lo menos 24 semanas sin tratamiento profiláctico.

Los sujetos previamente tratados con agentes bypaseantes profilácticos se incorporaron al grupo C para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra. Los pacientes previamente tratados con agentes bypaseantes episódicos que habían participado en un estudio no intervencional (NIS) previo a la incorporación, pero que no pudieron incluirse en el estudio BH29884 antes del cierre de los grupos A y B, se incorporaron en el grupo D para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

 14
ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

El objetivo primario del estudio era evaluar entre los pacientes previamente tratados con agentes bypaseantes episódicos, el efecto del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en comparación con aquellos sin tratamiento profiláctico (grupo A versus grupo B) sobre la cantidad de hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de la discontinuación). Otros objetivos secundarios de la comparación aleatorizada de los grupos A y B fueron la eficacia del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en la reducción del número de todas las hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias articulares y hemorragias de articulaciones blanco, así como también, de la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud y el estado de salud de los sujetos.

El estudio también evaluó la eficacia del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en comparación con agentes bypaseantes profilácticos y episódicos anteriores (comparaciones separadas) en pacientes que habían participado en el NIS antes de la incorporación (grupos A y C, respectivamente). Solo los pacientes del NIS se incluyeron en esta comparación, debido a que se recolectaron datos de hemorragias y tratamiento con el mismo nivel de detalle en ambos periodos.

Resultados de eficacia del Estudio BH29884

En el estudio BH29884, la profilaxis semanal con Hemlibra cumplió con todos los objetivos primarios y secundarios (véanse a continuación las Tablas 3 y 4).

El tratamiento profiláctico con Hemlibra tuvo como resultado una clínica y estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) reducción del 87% en la tasa de hemorragias tratadas en comparación con las de los pacientes sin tratamiento profiláctico (véase Tabla 3). Veintidós de los 35 pacientes (62,9%) tuvieron cero hemorragias tratadas con tratamiento profiláctico con Hemlibra (grupo A) en comparación con uno de 18 pacientes (5,6%) sin tratamiento profiláctico (grupo B) (véase Tabla 3).

El tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra tuvo como resultado una reducción clínica y estadísticamente significativa en la tasa de hemorragia para todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias articulares tratadas y hemorragias de articulaciones blanco comparadas con las de los pacientes sin tratamiento profiláctico (véase Tabla 3).

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIS ALBERTO ORTEGA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 16.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA B. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I. 8.133.067

IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 3. Estudio BH29884: Descripción general de la eficacia (población con intención de tratar)

| Criterio de valoración | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (n=35) |
|---|---|---|
| Hemorragias tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 23,3 (12,33; 43,89) | 2,9 (1,69; 5,02) |
| % de reducción (RI), valor p | 87% (0,13), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 5,6 (0,1; 27,3) | 62,9 (44,9; 78,5) |
| ABR mediana (RIQ) | 18,8 (12,97; 35,08) | 0 (0; 3,73) |
| Todas las hemorragias | | |
| ABR (IC del 95%) | 28,3 (16,79; 47,76) | 5,5 (3,58; 8,60) |
| % de reducción (RI), valor p | 80% (0,20), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 5,6 (0,1; 27,3) | 37,1 (21,5; 55,1) |
| Hemorragias espontáneas tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 16,8 (9,94; 28,30) | 1,3 (0,73; 2,19) |
| % de reducción (RI), valor p | 92% (0,08), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 11,1 (1,4; 34,7) | 68,6 (50,7; 83,1) |
| Hemorragias articulares tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 6,7 (1,99; 22,42) | 0,8 (0,26; 2,20) |
| % de reducción (RI), valor p | 89% (0,11), 0,0050 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 50,0 (26,0; 74,0) | 85,7 (69,7; 95,2) |

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIS ALBERTO ORTEGA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.316.789
DIRECTOR TÉCNICO

16
Jeled
ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 3. Estudio BH29884: Descripción general de la eficacia (población con intención de tratar) (continuación)

| Criterio de valoración | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (n=35) |
|--|---|---|
| Hemorragias tratadas de articulaciones blanco | | |
| ABR (IC del 95%) | 3,0 (0,96; 9,13) | 0,1 (0,03; 0,58) |
| % de reducción (RI), valor p | 95% (0,05), 0,0002 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 50,0 (26,0; 74,0) | 94,3 (80,8; 99,3) |

La relación de incidencia, el intervalo de confianza del modelo NBR y el valor p es el *Test Estratificado de Wald*, comparando la tasa anualizada de hemorragias entre los grupos especificados.

Grupo B: incluye período de no profilaxis solamente.

Definiciones de sangrado basadas en criterios ISTH.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes bypaseantes.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes bypaseantes.

Incluye datos antes de titulación ascendente solamente, para pacientes cuya dosis se fue titulada ascendentemente.

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

ABR = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza; RI = relación de incidencia; RIQ = rango intercuartilo, 25^o percentil a 75^o percentil.

En el análisis intrapacientes, la profilaxis con Hemlibra resultó en una reducción estadísticamente significativa ($p=0,0003$) y clínicamente significativa (79%) en la tasa de hemorragias tratadas en comparación con la anterior profilaxis del agente bypaseante recogida en el NIS antes de la incorporación (véase Tabla 4).

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

17

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.769
DIRECTOR MEDICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-1/PN/DECBR#ANMAT
D.N.I.: 45.139.657
FARMACEUTICA

Tabla 5. Estudio BH29884: Cambios en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes (≥ 18 años) sin tratamiento profiláctico versus tratamiento profiláctico con Hemlibra después de 24 semanas

| Puntuaciones del Cuestionario Hemofilia A-QoL después de 24 semanas | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Tratamiento profiláctico con Hemlibra (n=35) |
|---|--|---|
| Puntuación Total | | |
| n | 14 ^a | 25 ^a |
| Medias ajustadas | 43,21 | 29,2 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | 14,01 (5,56; 22,45) | |
| Valor p | 0,0019 | |
| Puntuación de la escala de salud física | | |
| n | 14 ^a | 25 ^a |
| Medias ajustadas | 54,17 | 32,61 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | 21,55 (7,89; 35,22) | |
| Valor p | 0,0029 | |

Brazo B: solamente incluye periodo de no-profilaxis.

Incluye datos antes de la única titulación, para pacientes cuya dosis se tituló.

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

Los puntajes más bajos reflejan una mejor HRQoL.

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

* Únicamente completaron el cuestionario Hemofilia A-QoL los pacientes de 18 años de edad o mayores.

Como criterio de valoración secundario, el estudio BH29884 evaluó el estado de salud según el Cuestionario de Cinco Dimensiones Cinco Niveles EuroQoL (EQ-5D-5L). EQ-5D-5L es un método válido y confiable de medición del estado de salud. El grupo de tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra (grupo A) demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en comparación con el grupo sin tratamiento profiláctico (grupo B) en los criterios de valoración pre-especificados de la Escala Visual Analógica de EQ-5D-5L y la Puntuación de Utilidad del Índice (Tabla 6), lo que demuestra que los pacientes tratados con un tratamiento profiláctico con Hemlibra informaron un mejor estado de salud en comparación con los pacientes sin tratamiento profiláctico.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO**

19

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404936-15-1391067
BR#ANMAT

Tabla 6. Estudio BH29884: Cambio en el estado de salud sin tratamiento profiláctico versus el tratamiento profiláctico con Hemlibra después de 24 semanas

| Puntuaciones de EQ-5D-5L después de 24 semanas | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Tratamiento profiláctico con Hemlibra (n=35) |
|--|--|---|
| Escala Visual Analógica | | |
| n | 16 | 29 |
| Medias ajustadas | 74,36 | 84,08 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | -9,72 (-17,62; -1,82) | |
| Valor p | 0,0171 | |
| Puntuación de Utilidad del Índice | | |
| n | 16 | 29 |
| Medias ajustadas | 0,65 | 0,81 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | -0,16 (-0,25; -0,07) | |
| Valor p | 0,0014 | |

Brazo B: solamente incluye periodo de no-profilaxis.
 Incluye datos antes de la única titulación, para pacientes cuya dosis se tituló.
 Los pacientes expuestos a emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg / kg / semana durante 4 semanas.
 Los puntajes más altos indican una mejor calidad de vida.
 Diferencia clínicamente significativa: VAS: 7 puntos; Índice de utilidad: 0,07 puntos.

Estudio BH29884

Uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos menores

Existe experiencia limitada con el uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos fue determinado por el investigador. En el estudio BH29884 se llevaron a cabo cirugías o procedimientos menores en seis pacientes sin agente bypaseante peri-operatorio y esto no tuvo como resultado una hemorragia. Los procedimientos incluyeron biopsia cutánea, extracción dental, esofagogastroduodenoscopia con biopsia, aspiración de fluidos con ultrasonido y retiro de vía/catéter central. Cinco pacientes tuvieron uno o más procedimientos/cirugías menores asociados con el uso de agente bypaseante cerca del momento de estos procedimientos. Estos incluyeron colocación de catéteres centrales y extracción dental. De éstos, se notificó hemorragia causada por el procedimiento en tres pacientes (todas extracciones dentales).

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

20

LUIS ALBERTO GRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 16.136.789
 DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2018-57404558-APN-DEC-16-139.067
 D.N.I.: 16.139.067

Estudio BH29992

Análisis interino

El tratamiento profiláctico con Hemlibra se evaluó en un estudio clínico de una sola rama, multicéntrico, abierto, de fase III en varones en edad pediátrica (<12 años, o de 12 a 17 años de edad con un peso <40 kg) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII. Los pacientes recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguido de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante.

El estudio evaluó la farmacocinética, la seguridad y la eficacia incluyendo la eficacia de la profilaxis semanal con Hemlibra en comparación con el tratamiento episódico y profiláctico previo con agentes bypassantes en pacientes que habían participado en un estudio no intervencionista (ENIS) antes de la incorporación (análisis intrapacientes).

En el momento del análisis interino, el estudio clínico incorporó un total de 20 pacientes varones. Quince tenían entre 6 años a <12 años de edad, cuatro entre 3 años a <6 años de edad (de los cuales tres pacientes tenían 3 años de edad) y uno ≥ 12 años de edad, resultando en diecinueve pacientes que tenían menos de 12 años de edad y eran evaluables para eficacia. El tiempo mediano de observación fue de 12 semanas (7 – 14 semanas).

Resultados de eficacia

Los resultados de eficacia del análisis interino para el estudio BH29992 se resumen a continuación. Globalmente, se notificaron 14 hemorragias en siete pacientes, incluyendo una hemorragia espontánea tratada; con cero hemorragias ocurridas en una articulación o músculo. En total, 18 de 19 pacientes (94,7%) tuvieron cero hemorragias tratadas y 12 de 19 pacientes (63,2%) no tuvieron ninguna hemorragia mientras recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra (Tabla 7).

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIGI ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

21
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067

IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 7. Estudio BH29992: Eventos hemorrágicos en pacientes pediátricos ≤12 años de edad (análisis interino)

| Hemorragias ^a | % de pacientes con cero hemorragias (IC del 95%) (n=19) ^b |
|---|--|
| Hemorragias tratadas | 94,7 (74,0; 99,9) |
| Todas las hemorragias | 63,2 (38,4; 83,7) |
| Hemorragias espontáneas tratadas | 94,7 (74,0; 99,9) |
| Hemorragias articulares tratadas | 100 (82,4; 100,0) |
| Hemorragias tratadas de articulaciones blanco | 100 (82,4; 100,0) |

^a Cuestionario de hemorragias/medicación respondido por el cuidador a través de un dispositivo electrónico portátil.

^b Los datos de eficacia de los pacientes tratados <12 años (n = 19), ya que el estudio pretendía investigar principalmente el efecto del tratamiento basado en la edad.

Definiciones de sangrado basadas en criterios ISTH.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes bypaseantes.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes bypaseantes.

En el análisis intrapaciente, el tratamiento profiláctico con Hemlibra tuvo como resultado una reducción del 100% en las hemorragias tratadas en ocho pacientes pediátricos después de por lo menos 12 semanas de tratamiento en comparación con sus tasas de hemorragias recolectadas en el NIS antes de la incorporación.

Estudio BH29992

Uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos menores

Existe experiencia limitada con el uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos fue determinado por el investigador. En el estudio BH29992, se llevaron a cabo sin el uso de agentes bypaseantes perioratorios un retiro de catéter y una restauración dentaria; los mismos no tuvieron como resultado una hemorragia. Se realizó una apendicectomía con una dosis preoperatoria de un agente bypaseante y no se asoció con una hemorragia postoperatoria.

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial para una respuesta inmune en pacientes tratados con Hemlibra. Un total de 141 pacientes fueron sometidos a pruebas para detectar anticuerpos anti-emicizumab en los ensayos clínicos. Cuatro pacientes (2,8%) dieron positivo para anticuerpos anti-emicizumab, todos los cuales eran no neutralizantes.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

22

LIDIA ALBERTA CRISTINA
FARMACÉUTICA
D.N.I. 13000779
DIRECTOR TÉCNICO

Andreas
ANDREAS MARGARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICA
D.N.I. 18.139.087
IF-2018-57404-2018-ANMAT/DECBR#ANMAT

Los datos reflejan el número de pacientes cuyos resultados de las pruebas fueron considerados positivos para anticuerpos para emicizumab en un ELISA. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo depende considerablemente de varios factores, como la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento en que se recolectaron las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra emicizumab y la de anticuerpos contra otros productos podría resultar confusa.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Hemlibra se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos y utilizando un análisis farmacocinético poblacional en una base de datos compuesta por 141 pacientes con hemofilia A.

Absorción

Después de la administración subcutánea de Hemlibra en pacientes con hemofilia A, la vida media de absorción fue de 1,7 días.

Luego de varias administraciones subcutáneas de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas en pacientes con hemofilia A, la media de la concentración plasmática valle (\pm SD) de Hemlibra aumentó hasta alcanzar $54,6 \pm 14,3 \mu\text{g/ml}$ en la semana 5. Las concentraciones plasmáticas valle superiores a $50 \mu\text{g/ml}$ se mantuvieron de allí en adelante con la dosis semanal de 1,5 mg/kg (*Figura 1*).

La media prevista (\pm SD) C_{valle} y $C_{\text{máx}}$ en estado de equilibrio fue de $52,8 \pm 13,5 \mu\text{g/ml}$ y $56,5 \pm 13,8 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. La proporción media (\pm SD) de $C_{\text{máx}}/C_{\text{valle}}$ en estado de equilibrio fue de $1,07 \pm 0,03$.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

23

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA V. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404336-APN-DE-ECBR#ANMAT

Eliminación

Después de la administración intravenosa de 0,25 mg/kg de Hemlibra en sujetos sanos, el clearance total fue de 3,26 ml/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 sola inyección subcutánea en sujetos sanos, la vida media de eliminación fue de aproximadamente 4 a 5 semanas.

Después de varias inyecciones subcutáneas de Hemlibra en pacientes con hemofilia A, el clearance aparente fue de 0,244 litro/día y la vida media de eliminación aparente de 27,8 días.

Linealidad de la dosis

Hemlibra presentó una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con hemofilia A sobre el rango de dosis de 0,3 a 3 mg/kg una vez por semana después de la administración subcutánea.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se evaluó la farmacocinética de Hemlibra en pacientes pediátricos en un análisis farmacocinético poblacional, que incluyó 19 niños (<12 años de edad) y 36 adolescentes (de 12 a 17 años de edad) con hemofilia A.

La farmacocinética de Hemlibra no se vio influenciada por la edad en pacientes pediátricos con hemofilia A.

Pacientes de edad avanzada

El efecto de la edad sobre la farmacocinética de emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético de población que incluía tres pacientes de 65 años y mayores (no hubo pacientes mayores de 75 años de edad). El clearance aumentó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de emicizumab entre pacientes <65 años y pacientes ≥65 años.

Etnia

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

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

25
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404936/A PN 1906 BR#ANMAT
LABORADA



Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de emicizumab. Ningún paciente tuvo insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos sobre el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A en el análisis farmacocinético poblacional tenían función hepática normal (bilirrubina y GOT \leq LSN, n=113) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq LSN y GOT $>$ LSN o bilirrubina $<1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier GOT, n=17). El deterioro hepático leve no afectó la farmacocinética de emicizumab (véase *Posología y formas de administración*). La insuficiencia hepática fue definida por los criterios del *National Cancer Institute* (NCI) de disfunción hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de farmacología de seguridad y criterios de valoración de toxicidad reproductiva.

No se han realizado estudios en animales para investigar los efectos carcinogénicos de Hemlibra, ni ensayos *in vitro* e *in vivo* de mutagenicidad para Hemlibra.

Hemlibra no causó cambios toxicológicos en los órganos reproductores de monos macacos (monos *cynomolgus*) machos o hembras con dosis de hasta 30 mg/kg/semana en estudios de toxicidad general subcutánea de hasta 26 semanas de duración y a dosis de hasta 100 mg/kg/semana en un estudio de toxicidad general intravenosa de 4 semanas.

Teratogenicidad

No se dispone de datos con respecto a los efectos secundarios potenciales del emicizumab en el desarrollo embrionario fetal.

Otros

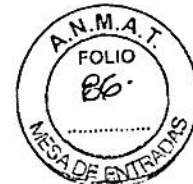
En un estudio *in vitro* de liberación de citoquinas que utilizó sangre entera de adultos sanos, los niveles de citocinas inducidas por el emicizumab fueron comparables a los inducidos por otros anticuerpos de bajo riesgo.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

26

LUIS ALBERTO CRÉSTA
FARMACÉUTICO
D.N.A.: 73.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-ORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-18-PPS-DE-ECBR#ANMAT



Sobredosificación

No se dispone de datos sobre la sobredosificación con emicizumab.

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 y agujas recomendadas (*véase Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

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 pueden mantenerse a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) durante un máximo de 7 días.

Después del almacenamiento a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden ser devueltos al refrigerador. El tiempo acumulativo de almacenamiento a temperatura ambiente no debe exceder los 7 días.

Vial perforado y jeringa llena

Una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento debe utilizarse inmediatamente, ya que el mismo no contiene conservantes antimicrobianos.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO**

LUIS ALBERTO SHERSTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.131.789
DIRECTOR TÉCNICO

27
ANDREA R. M. GARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 3.139.037
IF-2018-57404550-APN-DECBR#ANMAT

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; Periodo de validez*.

Aspecto y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón de goma engastado con una cápsula de aluminio dotada de un disco de plástico de fácil apertura.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución Hemlibra es estéril, sin conservantes y lista para usar para inyección subcutánea. La misma no necesita ser diluida.

Hemlibra debe inspeccionarse visualmente para asegurar que no hay partículas o decoloración antes de la administración. 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 solución para inyección Hemlibra son de uso único.

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para retirar la solución de Hemlibra del vial e inyectarla subcutáneamente.

Se debe usar una jeringa de 1 ml para una inyección de hasta 1 ml de solución de Hemlibra. Para una inyección mayor de 1 ml y hasta 2 ml debe usarse una jeringa de 2 a 3 ml.

Por favor, para mayor información acerca de la administración del producto véase *Posología y formas de administración* y la sección *Instrucciones de uso* de la *Información para el paciente*.

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 Septiembre 2017: DUPLICADO

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.130.789
DIRECTOR TÉCNICO

28
ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404326-APN-DE-CBR#ANMAT



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

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

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: Septiembre 2017.
NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO

29

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-0174981230-APN-DECBR#ANMAT
APODERADA



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

**Hemlibra®
Emicizumab**

Industria japonesa
Expendio bajo receta

Roche

Solución para inyección subcutánea

Composición

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

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

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

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

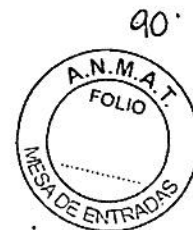
Acción terapéutica

Antihemorrágico. Hemostático sistémico.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

**LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO**

**ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-57404336-APN-DIC-037-ANMAT**



Indicaciones

Hemlibra está indicado para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir hemorragias o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII.

Hemlibra puede ser usado en todos los grupos etarios.

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.

El tratamiento con agentes bypaseantes debe interrumpirse el día anterior al comienzo de la terapia con Hemlibra (véase *Precauciones y advertencias*).

Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas y posteriormente de 1,5 mg/kg una vez por semana, administrada como una inyección subcutánea.

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 omite una inyección subcutánea semanal programada de Hemlibra, se le debe indicar al mismo que deberá administrarse la dosis olvidada tan pronto como sea posible, antes del día de la siguiente dosis prevista. En adelante, los pacientes deben reanudar el cronograma habitual de dosificación semanal. La dosis no se debe duplicar para compensar la dosis omitida.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO**

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.536.789
DIRECTOR TÉCNICO

2
ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404356-APN-DECBR#ANMAT



Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes pediátricos. Se han recolectado datos de farmacocinética, seguridad y eficacia de Hemlibra en 55 pacientes pediátricos <18 años de edad. Los resultados de seguridad y eficacia fueron consistentes con los observados en adultos. Los datos actualmente disponibles se describen en *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*.

La investigación de la seguridad y eficacia de Hemlibra en niños de ≤ 2 años de edad con hemofilia A con inhibidores del factor VIII está en curso y los datos aún no están disponibles (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no se han probado específicamente en la población geriátrica. Los estudios clínicos de Hemlibra no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si existen diferencias en seguridad o eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no han sido específicamente probadas en pacientes con insuficiencia renal. Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia renal leve y no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Hemlibra es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo en lugar de excreción renal y no se espera que se requiera un cambio en la dosis en pacientes con insuficiencia renal (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia hepática. La seguridad y la eficacia de Hemlibra no se han probado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada se incluyeron en ensayos clínicos. No se dispone de datos sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hemlibra es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo en lugar de metabolismo hepático y no se espera que un cambio en la dosis sea necesario para pacientes con insuficiencia hepática (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

3

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
011113324789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
CO-ORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-57404336/APN-DECBR#ANMAT



Forma de administración

Hemlibra es para uso subcutáneo solamente. Hemlibra debe administrarse con la 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 farmacocinéticas*). No se dispone de datos sobre la inyección en otros sitios del cuerpo.

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 nunca se debe aplicar en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida, dura o no intacta.

Durante el tratamiento con Hemlibra, se deben inyectar otros fármacos para administración subcutánea en diferentes sitios anatómicos.

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.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.176.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA B. ARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404336-ATA-DE-FC-BR#ANMAT



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.

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

Se informaron casos de MAT en pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra cuando se administraron múltiples dosis de CCPa durante los estudios clínicos (*véase Reacciones adversas*). El tratamiento para los eventos de MAT incluyó terapia de soporte con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. La evidencia de la resolución de la MAT se observó una semana después de discontinuar el CCPa. Esta resolución clínica rápida se diferencia del curso clínico habitual observado en las MAT clásicas como, por ejemplo, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico atípico (*véase Reacciones adversas*).

En pacientes que reciben tratamiento profiláctico con Hemlibra se debe monitorear el desarrollo de la MAT al administrar el CCPa. El médico deberá discontinuar de inmediato el CCPa e interrumpir el tratamiento profiláctico con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos o hallazgos de laboratorio compatibles con MAT y aplicar el manejo clínicamente indicado. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento profiláctico con Hemlibra luego de la resolución de la MAT, según lo que corresponda en cada caso particular. En el caso de que se indique un agente bypassante en un paciente que recibe la profilaxis de Hemlibra, *véase a continuación la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypassantes*.

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

En los estudios clínicos se informaron eventos trombóticos en pacientes que recibían tratamiento profiláctico con Hemlibra al administrar múltiples dosis de CCPa (*véase Reacciones adversas*). Ninguno de estos eventos requirió terapia anticoagulante, lo que lo distingue del tratamiento habitual de los eventos trombóticos. La evidencia de mejoría o resolución se observó poco después de la discontinuación del CCPa (*véase Reacciones adversas*).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

5

LUIS ALBERTO GARCÍA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 15.006.708
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA M. ROARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.657
IF-2018-5740433-APN-DECBR#ANMAT



En pacientes que reciben tratamiento profiláctico con Hemlibra se debe monitorear el desarrollo de tromboembolismo al administrar CCPa. El médico debe discontinuar de inmediato el CCPa e interrumpir la terapia con Hemlibra si se presentan síntomas clínicos, estudios por imagen y/o hallazgos de laboratorio consistentes con eventos trombóticos y aplicar el manejo clínicamente indicado. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento profiláctico con Hemlibra luego de la resolución de los eventos trombóticos, según corresponda en cada caso particular.

En el caso de que se indique un agente bypassante en un paciente que recibe la profilaxis de 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 el tratamiento profiláctico con Hemlibra

Discontinúe el tratamiento con agentes bypassantes el día anterior al inicio del tratamiento profiláctico 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 que se utilizarán mientras se recibe tratamiento profiláctico con Hemlibra.

Hemlibra aumenta el potencial de coagulación. Por lo tanto, la dosis del agente bypassante requerida puede ser inferior a la utilizada sin el tratamiento profiláctico con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con agentes bypassantes dependerán de la ubicación y magnitud de la hemorragia y de la condición clínica del paciente. Evite el uso de CCPa a menos que no haya otras opciones/alternativas de tratamiento disponibles. Si se indica un CCPa en un paciente que recibe tratamiento profiláctico con Hemlibra, la dosis inicial no debe superar las 50 U/kg. Si la hemorragia no se controla con la dosis inicial de un CCPa de hasta 50 U/kg, las dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo orientación o supervisión médica y las dosis totales de CCPa no deben superar las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El tratamiento médico debe evaluar cuidadosamente el riesgo de MAT y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia al considerar el tratamiento con CCPa más allá de la dosis inicial de 100 U/kg en las primeras 24 horas.

En pacientes que recibían tratamiento profiláctico con Hemlibra en los estudios clínicos, no se observaron casos de MAT ni eventos trombóticos con el uso del factor VII activado recombinante (rFVIIa) solo.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.M.: 18.139.037
DIRECTOR TECNICO

6
ANDRÉS SÁNCHEZ
CC-DE REG. TÉCNICA
D.N.M.: 18.139.037
IF-2018-57404326-AR-DE CBR#ANMAT



Se debe seguir la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypaseantes durante al menos 6 meses después de discontinuar el tratamiento profiláctico con Hemlibra (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Interferencia en los análisis de coagulación de laboratorio

Hemlibra afecta los ensayos para la determinación de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y todos los ensayos basados en aPTT como, por ejemplo, la actividad del ensayo de una etapa de factor VIII (FVIII) (véase *Tabla 1*). Por lo tanto, los resultados de los análisis de laboratorio de coagulación basados en aPTT en pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra no se deben utilizar para monitorear la actividad de Hemlibra, determinar la dosis para el reemplazo de factores o la anticoagulación o medir los títulos de los inhibidores de FVIII. Los análisis de laboratorio que no se vieron afectados por Hemlibra se muestran en la *Tabla 1*. (véase *Interacciones*).

Tabla 1. Resultados de los análisis de coagulación afectados y no afectados por Hemlibra

| Resultados afectados por Hemlibra | Resultados no afectados por Hemlibra |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).• Tiempo de coagulación activada (ACT).• Ensayos de factor basados en el aPTT, de una etapa.• Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basada en aPTT.• Ensayos Bethesda (método coagulométrico) para dosaje de los inhibidores del factor VIII. | <ul style="list-style-type: none">• Tiempo de trombina (TT).• Ensayos de factor basados en TP, de una etapa.• Ensayos de factor que no sea el FVIII* por método cromogénico.• Inmunoensayos (es decir, ELISA, métodos turbidimétricos).• Ensayos Bethesda (cromogénico con plasma bovino) para los títulos de los inhibidores del factor VIII.• Pruebas genéticas de los factores de coagulación. |

* Para ver consideraciones importantes con respecto a los ensayos cromogénicos de la actividad del FVIII, véase *Interacciones*.

Pacientes pediátricos

Las advertencias y precauciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

7
ANDREA MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404356-APN-DECBR#ANMAT



Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres con capacidad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Hemlibra y por lo menos 6 meses después del cese del tratamiento con Hemlibra (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos 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 Hemlibra en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con Hemlibra. Se desconoce si Hemlibra 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 sólo si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si emicizumab se excreta en la leche humana. 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. Debe tomarse una decisión sobre si suspender la lactancia materna o suspender o abstenerse del tratamiento con Hemlibra teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia materna.

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.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO GONZALEZ
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.779
DIRECTOR TÉCNICO

8
ANDREA MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
IF-2018-57404396/APN#DECBR#ANMAT

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa adecuados o bien controlados con Hemlibra.

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica entre Hemlibra y CCPa (véanse *Precauciones y advertencias y Reacciones adversas*).

Existe la posibilidad de hipercoagulabilidad con rFVIIa o FVIII con Hemlibra basándose en los experimentos preclínicos, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

Interacciones entre medicamentos y análisis de laboratorio

Efectos de Hemlibra en los resultados de los análisis de coagulación

Hemlibra reemplaza la actividad de cofactor del complejo tenasa del factor VIII activado (FVIIIa). Los análisis de laboratorio de coagulación basados en la vía intrínseca de la coagulación (es decir, aPTT) miden el tiempo total de coagulación de la sangre, incluso el tiempo necesario para la activación de FVIII a FVIIIa por la trombina. Estos análisis basados en la vía intrínseca arrojarán tiempos de coagulación excesivamente cortos con Hemlibra, ya que no requiere activación por la trombina. El tiempo de coagulación intrínseca excesivamente corto alterará entonces todos los ensayos de factor basados en aPTT, como el ensayo de actividad del factor VIII de una etapa (véase *Precauciones y advertencias, Tabla 1*). Sin embargo, los ensayos de un factor donde se utilizan métodos cromogénicos o inmunoensayos no se ven afectados por Hemlibra y se pueden utilizar para monitorear los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas relacionadas con los ensayos de la actividad cromogénica del factor VIII, como se describe a continuación.

Los análisis de la actividad del factor VIII cromogénica se pueden preparar con proteínas de coagulación de origen humano o bovino. Los ensayos que contienen factores de coagulación humanos son sensibles a Hemlibra, pero pueden sobreestimar el potencial hemostático clínico de Hemlibra. En cambio, los ensayos que contienen factores de coagulación bovinos son insensibles a Hemlibra (no hay medición de actividad) y se pueden usar para monitorear la actividad del factor VIII endógeno o infundido, o para medir los inhibidores anti-factor VIII.

Hemlibra permanece activo en presencia de inhibidores al factor VIII y, de este modo, produce un resultado falso negativo en los ensayos Bethesda coagulométricos que miden la inhibición funcional del factor VIII. En cambio, se puede utilizar un ensayo Bethesda cromogénico en el que se utiliza factor VIII de origen bovino que es insensible a Hemlibra. Debido a la prolongada vida media de Hemlibra, estos efectos sobre los ensayos de coagulación pueden persistir hasta 6 meses después de la última dosis (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO BRUNETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.783
DIRECTOR TÉCNICO

9
ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.159.067
IF-2018-57404396-APPN-DECBR#ANMAT



Pacientes pediátricos

Las interacciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más graves informadas en los ensayos clínicos con Hemlibra fueron microangiopatía trombótica (MAT) y eventos trombóticos, incluyendo trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa superficial concomitantemente con necrosis cutánea (*véanse Precauciones y advertencias y la información detallada a continuación*).

Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis de Hemlibra fueron: reacciones en el sitio de inyección (18%) y cefalea (12%).

En total, tres pacientes (2,1%) de los ensayos clínicos que recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra se retiraron del tratamiento debido a las RAM, las cuales fueron MAT, necrosis cutánea, tromboflebitis superficial y alteración en el lugar de inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las siguientes RAM se basan en datos agrupados de dos ensayos clínicos de fase III (BH29884 y BH29992) y un ensayo clínico de fases I/II (ACE002JP), donde un total de 141 pacientes masculinos con hemofilia A recibieron por lo menos una dosis de Hemlibra como tratamiento profiláctico de rutina. Ochenta y seis pacientes (61%) eran adultos, 36 (26%) adolescentes (≥ 12 a < 18 años de edad) y 19 (13%) niños (≥ 2 a < 12 años de edad). Siete de los 141 pacientes (5%) incluidos en la población de seguridad eran pacientes sin inhibidores del factor VIII del ensayo clínico de fases I/II. La duración mediana de exposición en los estudios fue de 20,9 semanas (rango: 3 a 177,2 semanas).

Las RAM observadas en los pacientes que recibieron Hemlibra durante los ensayos clínicos se presentan en la Tabla 2, utilizando el sistema de clasificación por órganos y sistemas y las categorías de frecuencia definidas como: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

10

LUIS ALBERTO GONZALEZ
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA GARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.159.067
IF-2018-574043-BG-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 2. Resumen de las RAM a partir de datos agrupados de ensayos clínicos con Hemlibra

| Clasificación por órganos y sistemas | Cantidad de pacientes (n=141) | Porcentaje de pacientes | Frecuencias |
|--|-------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Reacciones adversas | | | |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | |
| Alteración en el lugar de inyección | 26 | 18% | Muy frecuentes |
| Fiebre | 8 | 6% | Frecuentes |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | | |
| Cefalea | 17 | 12% | Muy frecuentes |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | |
| Diarrea | 9 | 6% | Frecuentes |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | | |
| Artralgia | 8 | 6% | Frecuentes |
| Mialgia | 7 | 5% | Frecuentes |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | | |
| Microangiopatía trombótica | 2 | 1% | Frecuentes |
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | | | |
| Trombosis del seno cavernoso | 1 | < 1% | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | |
| Necrosis cutánea | 1 | < 1% | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | |
| Tromboflebitis superficial | 1 | < 1% | Poco frecuentes |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se reportaron eventos de MAT en 1,4% de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se reportó que cada paciente había recibido múltiples dosis de CCPa mientras estaba en tratamiento profiláctico con Hemlibra previo al desarrollo de eventos de MAT (que presentaban trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda, sin deficiencias severas en la actividad de ADAMTS13) (véase Precauciones y advertencias).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

11

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-57404368-10007-DECBR#ANMAT



A un paciente se le diagnosticó MAT después de haber recibido dos dosis de CCPa (94 U/kg cada una), seguidas de dos dosis de rFVIIa (85 µg/kg cada una), así como de dos dosis adicionales de CCPa (94 U/kg cada una), en el lapso de 52 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El paciente fue tratado con plasmaféresis y hemodiálisis, para lo cual, se le administraron varias dosis de rFVIIa peri-procedimiento.

A un segundo paciente se le diagnosticó MAT después de haber recibido cinco dosis de CCPa (74 U/kg cada una) en el lapso de 49 horas. El tratamiento con Hemlibra se mantuvo, no se administró más CCPa y el paciente fue manejado con tratamiento de soporte.

La MAT se resolvió en dos casos luego de la discontinuación de CCPa. Los pacientes se recuperaron por completo de la MAT dentro de las 3 semanas posteriores y un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra después de la resolución de la MAT, sin recurrencia.

Eventos trombóticos

Se informaron eventos trombóticos en 1,4% de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se reportó que cada paciente había recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibía tratamiento profiláctico con Hemlibra previo al desarrollo de los eventos trombóticos (*véase Precauciones y advertencias*).

Un paciente desarrolló trombosis del seno cavernoso (TSC) después de haber recibido 8 dosis de CCPa que iban desde 83 U/kg hasta 104 U/kg cada una, en un lapso de 70,5 horas, incluso dos días en los cuales el paciente recibió un total de 258 y 276 U/kg/24 horas. Hemlibra se discontinuó y no se administró más CCPa. El evento se resolvió en 18 días sin anticoagulación y se reanudó la administración de Hemlibra.

A otro paciente se le diagnosticó necrosis cutánea y tromboflebitis superficial concomitante después de haber recibido dos dosis de CCPa (101 U/kg cada una) con 24 horas de diferencia. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. Los eventos de necrosis cutánea y tromboflebitis superficial se resolvieron con tratamiento de soporte y no recibió anticoagulación.

Alteraciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLI) se informaron muy frecuentemente en los ensayos clínicos. Todas las RLI observadas en los ensayos clínicos con Hemlibra que se informaron no fueron graves y generalmente de intensidad leve a moderada. La mayoría de las RLI se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de las reacciones que se informaron más frecuentemente fueron eritema (7,8%), prurito en el sitio de inyección (6,4%) y dolor en el lugar de inyección (5%).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIB ALBERTO BNESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.339.789
DIRECTOR TÉCNICO

12
ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.037
IF-2018-57404336-APN-DEB-BCBR#ANMAT



Población pediátrica

El perfil de seguridad de Hemlibra fue globalmente consistente entre los niños (≥ 2 y < 12 años de edad), los adolescentes (≥ 12 y < 18 años de edad) y los adultos (≥ 18 años de edad).

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.

**“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 (Asignación preliminar).

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

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Emicizumab acerca el factor IX activado y el factor X para restaurar el funcionamiento del factor VIII activado faltante 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.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO**

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I. 13.336.709
DIRECTOR TÉCNICO

13
ANDREA J. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.057
IF-2018-57404396-APN-DECBR#ANMAT

Farmacodinámica

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al cromosoma X que se caracteriza por una deficiencia del factor VIII funcional, que provoca hemorragias en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de manera espontánea o como resultado de trauma accidental o quirúrgico. La terapia profiláctica con Hemlibra acorta el aPTT y aumenta la actividad del factor VIII reportada (utilizando un ensayo cromogénico con factores de coagulación humana). Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el verdadero efecto hemostático de emicizumab *in vivo* (aPTT excesivamente corto y se puede sobreestimar la actividad del factor VIII reportada) pero proporcionan una indicación relativa del efecto procoagulante de emicizumab.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio BH29884

El tratamiento profiláctico con Hemlibra se evaluó en un estudio clínico, aleatorizado, multicéntrico, abierto en 109 varones adultos y adolescentes (de 12 a 75 años de edad) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que recibieron previamente ya sea tratamiento episódico o profiláctico con agentes bypaseantes. En el estudio, los pacientes recibieron tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra (grupos A, C y D), 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante, o no recibieron tratamiento profiláctico (grupo B). Se permitió el ajuste ascendente de la dosis a 3 mg/kg una vez por semana después de 24 semanas de tratamiento profiláctico con Hemlibra en caso de eficacia subóptima (es decir, ≥ 2 hemorragias espontáneas y clínicamente significativas). Durante el estudio, dos pacientes recibieron un ajuste ascendente de su dosis de mantenimiento a 3 mg/kg una vez por semana.

Los pacientes previamente tratados con agentes bypaseantes episódicos se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra (grupo A) o ningún tratamiento profiláctico (grupo B), con estratificación por tasas de hemorragias en las 24 semanas anteriores (< 9 o ≥ 9). Los pacientes aleatorizados al grupo B podían cambiarse al tratamiento profiláctico con Hemlibra después de completar por lo menos 24 semanas sin tratamiento profiláctico.

Los sujetos previamente tratados con agentes bypaseantes profilácticos se incorporaron al grupo C para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra. Los pacientes previamente tratados con agentes bypaseantes episódicos que habían participado en un estudio no intervencional (NIS) previo a la incorporación, pero que no pudieron incluirse en el estudio BH29884 antes del cierre de los grupos A y B, se incorporaron en el grupo D para recibir tratamiento profiláctico con Hemlibra.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. M. PÉGARIDE
CO-ORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.133.067
IF-2018-57404376-ABN-DECBR#ANMAT



El objetivo primario del estudio era evaluar entre los pacientes previamente tratados con agentes bypassantes episódicos, el efecto del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en comparación con aquellos sin tratamiento profiláctico (grupo A versus grupo B) sobre la cantidad de hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de la discontinuación). Otros objetivos secundarios de la comparación aleatorizada de los grupos A y B fueron la eficacia del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en la reducción del número de todas las hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias articulares y hemorragias de articulaciones blanco, así como también, de la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud y el estado de salud de los sujetos.

El estudio también evaluó la eficacia del tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra en comparación con agentes bypassantes profilácticos y episódicos anteriores (comparaciones separadas) en pacientes que habían participado en el NIS antes de la incorporación (grupos A y C, respectivamente). Solo los pacientes del NIS se incluyeron en esta comparación, debido a que se recolectaron datos de hemorragias y tratamiento con el mismo nivel de detalle en ambos periodos.

Resultados de eficacia del Estudio BH29884

En el estudio BH29884, la profilaxis semanal con Hemlibra cumplió con todos los objetivos primarios y secundarios (*véanse a continuación las Tablas 3 y 4*).

El tratamiento profiláctico con Hemlibra tuvo como resultado una clínica y estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) reducción del 87% en la tasa de hemorragias tratadas en comparación con las de los pacientes sin tratamiento profiláctico (*véase Tabla 3*). Veintidós de los 35 pacientes (62,9%) tuvieron cero hemorragias tratadas con tratamiento profiláctico con Hemlibra (grupo A) en comparación con uno de 18 pacientes (5,6%) sin tratamiento profiláctico (grupo B) (*véase Tabla 3*).

El tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra tuvo como resultado una reducción clínica y estadísticamente significativa en la tasa de hemorragia para todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias articulares tratadas y hemorragias de articulaciones blanco comparadas con las de los pacientes sin tratamiento profiláctico (*véase Tabla 3*).

Revisión Septiembre 2017: **TRIPPLICADO**

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.330.789
DIRECTOR TÉCNICO

15
Keef
ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404396-APR-DECBR#ANMAT

Tabla 3. Estudio BH29884: Descripción general de la eficacia (población con intención de tratar)

| Criterio de valoración | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (n=35) |
|---|---|---|
| Hemorragias tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 23,3 (12,33; 43,89) | 2,9 (1,69; 5,02) |
| % de reducción (RI), valor p | 87% (0,13), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 5,6 (0,1; 27,3) | 62,9 (44,9; 78,5) |
| ABR mediana (RIQ) | 18,8 (12,97; 35,08) | 0 (0; 3,73) |
| Todas las hemorragias | | |
| ABR (IC del 95%) | 28,3 (16,79; 47,76) | 5,5 (3,58; 8,60) |
| % de reducción (RI), valor p | 80% (0,20), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 5,6 (0,1; 27,3) | 37,1 (21,5; 55,1) |
| Hemorragias espontáneas tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 16,8 (9,94; 28,30) | 1,3 (0,73; 2,19) |
| % de reducción (RI), valor p | 92% (0,08), <0,0001 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 11,1 (1,4; 34,7) | 68,6 (50,7; 83,1) |
| Hemorragias articulares tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 6,7 (1,99; 22,42) | 0,8 (0,26; 2,20) |
| % de reducción (RI), valor p | 89% (0,11), 0,0050 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 50,0 (26,0; 74,0) | 85,7 (69,7; 95,2) |

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

16

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404356-EDN-DECBR#ANMAT



Tabla 3. Estudio BH29884: Descripción general de la eficacia (población con intención de tratar) (continuación)

| Criterio de valoración | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (n=35) |
|--|---|---|
| Hemorragias tratadas de articulaciones blanco | - | - |
| ABR (IC del 95%) | 3,0 (0,96; 9,13) | 0,1 (0,03; 0,58) |
| % de reducción (RI), valor p | 95% (0,05), 0,0002 | |
| % de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%) | 50,0 (26,0; 74,0) | 94,3 (80,8; 99,3) |

La relación de incidencia, el intervalo de confianza del modelo NBR y el valor p es el *Test Estratificado de Wald*, comparando la tasa anualizada de hemorragias entre los grupos especificados.

Grupo B: incluye período de no profilaxis solamente.

Definiciones de sangrado basadas en criterios ISTH.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes bypaseantes.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes bypaseantes.

Incluye datos antes de titulación ascendente solamente, para pacientes cuya dosis se fue titulada ascendentemente.

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

ABR = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza; RI = relación de incidencia; RIQ = rango intercuartilo, 25º percentil a 75º percentil.

En el análisis intrapacientes, la profilaxis con Hemlibra resultó en una reducción estadísticamente significativa ($p=0,0003$) y clínicamente significativa (79%) en la tasa de hemorragias tratadas en comparación con la anterior profilaxis del agente bypaseante recogida en el NIS antes de la incorporación (véase *Tabla 4*).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.333.139
DIRECTOR TECNICO

17
ANDREA T. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-57404336-9-11-DECBR#ANMAT



Tabla 4. Estudio BH29884: Comparación intrapaciente de la tasa anualizada de hemorragias con tratamiento profiláctico previo con agentes bypaseantes versus tratamiento profiláctico con Hemlibra

| Criterio de valoración | Grupo C: Tratamiento profiláctico previo con agente bypaseante (n=24) | Grupo C: Tratamiento profiláctico con Hemlibra (n=24) |
|------------------------------|--|--|
| Hemorragias tratadas | | |
| ABR (IC del 95%) | 15,7 (11,08; 22,29) | 3,3 (1,33; 8,08) |
| % de reducción (RI), valor p | 79% (0,21), 0,0003 | |

Relación de incidencia, IC proviene del modelo NBR y el valor p es el ensayo de Wald estratificado, comparando el ABR entre los brazos especificados.

Datos comparativos entre pacientes del ENI BH29768.

Solo se incluyeron los pacientes que participaron en el ENI BH29768 y en el estudio BH29884.

Incluye datos antes de la única titulación, para pacientes cuya dosis se tituló.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes bypaseantes.

Definiciones de sangrado basadas en criterios ISTH.

ABR = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza; RI = relación de incidencia.

Resultados relacionados con la salud del Estudio BH29884

Como criterio de valoración secundario, el estudio evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) para pacientes de ≥ 18 años de edad en la semana 25 según el Cuestionario de Calidad de Vida específico para Hemofilia (Hemofilia A-QoL) en adultos. El Cuestionario Hemofilia A-QoL es una medición válida y confiable de la CVRS. El grupo del tratamiento profiláctico con Hemlibra (grupo A) mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en comparación con el grupo sin tratamiento profiláctico (grupo B) en los criterios de valoración pre-especificados de la Puntuación Total del Cuestionario Hemofilia A-QoL y la Puntuación de la Escala de Salud Física en la evaluación de la semana 25 (Tabla 5).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

18

LUIS ALBERTO BUSTA
FARMACUTICO
D.N.I.: 10.000.703
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5740-ABR-1-A-PS-03-ECBR#ANMAT

Tabla 5. Estudio BH29884: Cambios en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes (≥18 años) sin tratamiento profiláctico versus tratamiento profiláctico con Hemlibra después de 24 semanas

| Puntuaciones del Cuestionario Hemofilia A-QoL después de 24 semanas | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico. (n=18) | Grupo A: Tratamiento profiláctico con Hemlibra (n=35) |
|---|---|---|
| Puntuación Total | | |
| n | 14 ^a | 25 ^a |
| Medias ajustadas | 43,21 | 29,2 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | 14,01 (5,56; 22,45) | |
| Valor p | 0,0019 | |
| Puntuación de la escala de salud física | | |
| n | 14 ^a | 25 ^a |
| Medias ajustadas | 54,17 | 32,61 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | 21,55 (7,89; 35,22) | |
| Valor p | 0,0029 | |

Brazo B: solamente incluye periodo de no-profilaxis.

Incluye datos antes de la única titulación, para pacientes cuya dosis se tituló.

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

Los puntajes más bajos reflejan una mejor HRQoL.

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

^a Únicamente completaron el cuestionario Hemofilia A-QoL los pacientes de 18 años de edad o mayores.

Como criterio de valoración secundario, el estudio BH29884 evaluó el estado de salud según el Cuestionario de Cinco Dimensiones Cinco Niveles EuroQoL (EQ-5D-5L). EQ-5D-5L es un método válido y confiable de medición del estado de salud. El grupo de tratamiento profiláctico semanal con Hemlibra (grupo A) demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en comparación con el grupo sin tratamiento profiláctico (grupo B) en los criterios de valoración pre-especificados de la Escala Visual Analógica de EQ-5D-5L y la Puntuación de Utilidad del Índice (Tabla 6), lo que demuestra que los pacientes tratados con un tratamiento profiláctico con Hemlibra informaron un mejor estado de salud en comparación con los pacientes sin tratamiento profiláctico.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

19

LUCIA ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.057
IF-2018-5740436-APN/13-CBR#ANMAT

Tabla 6. Estudio BH29884: Cambio en el estado de salud sin tratamiento profiláctico versus el tratamiento profiláctico con Hemlibra después de 24 semanas

| Puntuaciones de EQ-5D-5L después de 24 semanas | Grupo B: Sin tratamiento profiláctico (n=18) | Grupo A: Tratamiento profiláctico con Hemlibra (n=35) |
|--|--|---|
| Escala Visual Analógica | | |
| n | 16 | 29 |
| Medias ajustadas | 74,36 | 84,08 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | -9,72 (-17,62; -1,82) | |
| Valor p | 0,0171 | |
| Puntuación de Utilidad del Índice | | |
| n | 16 | 29 |
| Medias ajustadas | 0,65 | 0,81 |
| Diferencia en las medias ajustadas (IC de 95%) | -0,16 (-0,25; -0,07) | |
| Valor p | 0,0014 | |

Brazo B: solamente incluye periodo de no-profilaxis.
 Incluye datos antes de la única titulación, para pacientes cuya dosis se tituló.
 Los pacientes expuestos a emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg / kg / semana durante 4 semanas.
 Los puntajes más altos indican una mejor calidad de vida.
 Diferencia clínicamente significativa: VAS: 7 puntos; Índice de utilidad: 0,07 puntos.

Estudio BH29884

Uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos menores

Existe experiencia limitada con el uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos fue determinado por el investigador. En el estudio BH29884 se llevaron a cabo cirugías o procedimientos menores en seis pacientes sin agente bypaseante peri-operatorio y esto no tuvo como resultado una hemorragia. Los procedimientos incluyeron biopsia cutánea, extracción dental, esofagogastroduodenoscopia con biopsia, aspiración de fluidos con ultrasonido y retiro de vía/catéter central. Cinco pacientes tuvieron uno o más procedimientos/cirugías menores asociados con el uso de agente bypaseante cerca del momento de estos procedimientos. Estos incluyeron colocación de catéteres centrales y extracción dental. De éstos, se notificó hemorragia causada por el procedimiento en tres pacientes (todas extracciones dentales).



Estudio BH29992

Análisis interino

El tratamiento profiláctico con Hemlibra se evaluó en un estudio clínico de una sola rama, multicéntrico, abierto, de fase III en varones en edad pediátrica (<12 años, o de 12 a 17 años de edad con un peso <40 kg) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII. Los pacientes recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguido de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante.

El estudio evaluó la farmacocinética, la seguridad y la eficacia incluyendo la eficacia de la profilaxis semanal con Hemlibra en comparación con el tratamiento episódico y profiláctico previo con agentes bypassantes en pacientes que habían participado en un estudio no intervencionista (ENIS) antes de la incorporación (análisis intrapacientes).

En el momento del análisis interino, el estudio clínico incorporó un total de 20 pacientes varones. Quince tenían entre 6 años a <12 años de edad, cuatro entre 3 años a <6 años de edad (de los cuales tres pacientes tenían 3 años de edad) y uno ≥ 12 años de edad, resultando en diecinueve pacientes que tenían menos de 12 años de edad y eran evaluables para eficacia. El tiempo mediano de observación fue de 12 semanas (7 – 14 semanas).

Resultados de eficacia

Los resultados de eficacia del análisis interino para el estudio BH29992 se resumen a continuación. Globalmente, se notificaron 14 hemorragias en siete pacientes, incluyendo una hemorragia espontánea tratada; con cero hemorragias ocurridas en una articulación o músculo. En total, 18 de 19 pacientes (94,7%) tuvieron cero hemorragias tratadas y 12 de 19 pacientes (63,2%) no tuvieron ninguna hemorragia mientras recibieron tratamiento profiláctico con Hemlibra (Tabla 7).

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO BUSTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.705
DIRECTOR TÉCNICO

21
ANDREA M. GARIDE
CO-2 DEL AREA TÉCNICA
D.N.I.: 3.139.067
IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 7. Estudio BH29992: Eventos hemorrágicos en pacientes pediátricos ≤12 años de edad (análisis interino)

| Hemorragias ^a | % de pacientes con cero hemorragias (IC del 95%) (n=19) ^b |
|---|--|
| Hemorragias tratadas | 94,7 (74,0; 99,9) |
| Todas las hemorragias | 63,2 (38,4; 83,7) |
| Hemorragias espontáneas tratadas | 94,7 (74,0; 99,9) |
| Hemorragias articulares tratadas | 100 (82,4; 100,0) |
| Hemorragias tratadas de articulaciones blanco | 100 (82,4; 100,0) |

^a Cuestionario de hemorragias/medicación respondido por el cuidador a través de un dispositivo electrónico portátil.

^b Los datos de eficacia de los pacientes tratados <12 años (n = 19), ya que el estudio pretendía investigar principalmente el efecto del tratamiento basado en la edad.

Definiciones de sangrado basadas en criterios ISTH.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes bypaseantes.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes bypaseantes.

En el análisis intrapaciente, el tratamiento profiláctico con Hemlibra tuvo como resultado una reducción del 100% en las hemorragias tratadas en ocho pacientes pediátricos después de por lo menos 12 semanas de tratamiento en comparación con sus tasas de hemorragias recolectadas en el NIS antes de la incorporación.

Estudio BH29992

Uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos menores

Existe experiencia limitada con el uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypaseantes durante cirugías y procedimientos fue determinado por el investigador. En el estudio BH29992, se llevaron a cabo sin el uso de agentes bypaseantes perioperatorios un retiro de catéter y una restauración dentaria; los mismos no tuvieron como resultado una hemorragia. Se realizó una apendicectomía con una dosis preoperatoria de un agente bypaseante y no se asoció con una hemorragia postoperatoria.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial para una respuesta inmune en pacientes tratados con Hemlibra. Un total de 141 pacientes fueron sometidos a pruebas para detectar anticuerpos anti-emicizumab en los ensayos clínicos. Cuatro pacientes (2,8%) dieron positivo para anticuerpos anti-emicizumab, todos los cuales eran no neutralizantes.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

22

LUIS ALBERTO PRINCESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.719
DIRECCION TECNICA

Jecef
ANDREA R. CARGAR DE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5740493641P10.D17
MESA DE ENTRADAS



Los datos reflejan el número de pacientes cuyos resultados de las pruebas fueron considerados positivos para anticuerpos para emicizumab en un ELISA. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo depende considerablemente de varios factores, como la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento en que se recolectaron las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra emicizumab y la de anticuerpos contra otros productos podría resultar confusa.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Hemlibra se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos y utilizando un análisis farmacocinético poblacional en una base de datos compuesta por 141 pacientes con hemofilia A.

Absorción

Después de la administración subcutánea de Hemlibra en pacientes con hemofilia A, la vida media de absorción fue de 1,7 días.

Luego de varias administraciones subcutáneas de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas en pacientes con hemofilia A, la media de la concentración plasmática valle (\pm SD) de Hemlibra aumentó hasta alcanzar $54,6 \pm 14,3$ μ g/ml en la semana 5. Las concentraciones plasmáticas valle superiores a 50 μ g/ml se mantuvieron de allí en adelante con la dosis semanal de 1,5 mg/kg (*Figura 1*).

La media prevista (\pm SD) C_{valle} y $C_{\text{máx}}$ en estado de equilibrio fue de $52,8 \pm 13,5$ μ g/ml y $56,5 \pm 13,8$ μ g/ml, respectivamente. La proporción media (\pm SD) de $C_{\text{máx}}/C_{\text{valle}}$ en estado de equilibrio fue de $1,07 \pm 0,03$.

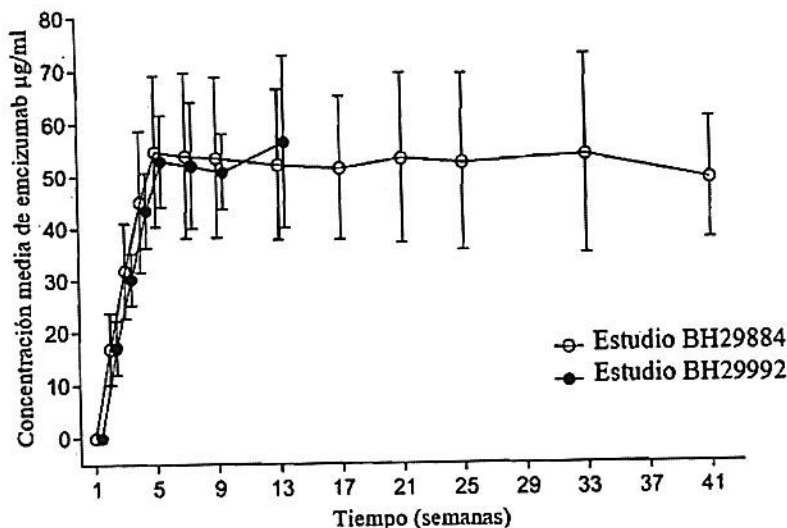
Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO**

23

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECCIÓN TÉCNICA

ANDRÉS FERRER GARDE
COORDINADOR TÉCNICO
D.N.I.: 16.159.067
IF-2018-57404336-4 PN-DR-PCR#ANMAT

Figura 1. Estudios BH29884 y BH29992: Media de concentraciones plasmáticas valle de Hemlibra ($\mu\text{g/ml}$)



En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta después de la administración subcutánea de 1 mg/kg fue de entre 80,4% y 93,1%, según el sitio de inyección. Se observaron perfiles farmacocinéticos similares después de la administración subcutánea en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo. Hemlibra se puede inyectar indistintamente en estos puntos anatómicos (*véase Posología y formas de administración*).

Distribución

Después de una única dosis intravenosa de 0,25 mg/kg de Hemlibra en sujetos sanos, el volumen de distribución en estado de equilibrio fue de 106 ml/kg (es decir, 7,4 litros para un adulto de 70 kg). Hemlibra no se utiliza para uso intravenoso (*véase Posología y formas de administración*).

El volumen de distribución aparente (VDA), estimado por el análisis farmacocinético poblacional, en sujetos con hemofilia A después de varias dosis subcutáneas de Hemlibra, fue de 11,4 litros.

Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo de Hemlibra. Los anticuerpos de IgG son catabolizados principalmente por proteólisis lisosomal y luego son eliminados o reutilizados por el cuerpo.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO**

24

LUIS ALBERTO GRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA M. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2018-574043-38118-NSP-097
 #8118-NSP-097
 #8118-NSP-097

Eliminación

Después de la administración intravenosa de 0,25 mg/kg de Hemlibra en sujetos sanos, el clearance total fue de 3,26 ml/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 sola inyección subcutánea en sujetos sanos, la vida media de eliminación fue de aproximadamente 4 a 5 semanas.

Después de varias inyecciones subcutáneas de Hemlibra en pacientes con hemofilia A, el clearance aparente fue de 0,244 litro/día y la vida media de eliminación aparente de 27,8 días.

Linealidad de la dosis

Hemlibra presentó una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con hemofilia A sobre el rango de dosis de 0,3 a 3 mg/kg una vez por semana después de la administración subcutánea.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se evaluó la farmacocinética de Hemlibra en pacientes pediátricos en un análisis farmacocinético poblacional, que incluyó 19 niños (<12 años de edad) y 36 adolescentes (de 12 a 17 años de edad) con hemofilia A.

La farmacocinética de Hemlibra no se vio influenciada por la edad en pacientes pediátricos con hemofilia A.

Pacientes de edad avanzada

El efecto de la edad sobre la farmacocinética de emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético de población que incluía tres pacientes de 65 años y mayores (no hubo pacientes mayores de 75 años de edad). El clearance aumentó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de emicizumab entre pacientes <65 años y pacientes ≥ 65 años.

Etnia

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

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

LUIS ALBERTO PRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.315.789
DIRECTOR TÉCNICO

25
ANDREA F. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.159.087
IF-2018-5740433-APR-DEC-2018#ANMAT



Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de emicizumab. Ningún paciente tuvo insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos sobre el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A en el análisis farmacocinético poblacional tenían función hepática normal (bilirrubina y GOT \leq LSN, n=113) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq LSN y GOT $>$ LSN o bilirrubina $<1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier GOT, n=17). El deterioro hepático leve no afectó la farmacocinética de emicizumab (véase *Posología y formas de administración*). La insuficiencia hepática fue definida por los criterios del *National Cancer Institute* (NCI) de disfunción hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de farmacología de seguridad y criterios de valoración de toxicidad reproductiva.

No se han realizado estudios en animales para investigar los efectos carcinogénicos de Hemlibra, ni ensayos *in vitro* e *in vivo* de mutagenicidad para Hemlibra.

Hemlibra no causó cambios toxicológicos en los órganos reproductores de monos macacos (monos *cynomolgus*) machos o hembras con dosis de hasta 30 mg/kg/semana en estudios de toxicidad general subcutánea de hasta 26 semanas de duración y a dosis de hasta 100 mg/kg/semana en un estudio de toxicidad general intravenosa de 4 semanas.

Teratogenicidad

No se dispone de datos con respecto a los efectos secundarios potenciales del emicizumab en el desarrollo embriofetal.

Otros

En un estudio *in vitro* de liberación de citoquinas que utilizó sangre entera de adultos sanos, los niveles de citocinas inducidas por el emicizumab fueron comparables a los inducidos por otros anticuerpos de bajo riesgo.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO

GRETA
DIRECCIÓN TÉCNICA
D.N.I.: 13.303.789
DIRECCIÓN TÉCNICA

26
ANDREAS MARCARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.037
IF-2018-57404326-EN-DCBR#ANMAT

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; Periodo de validez*.

Aspecto y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón de goma engastado con una cápsula de aluminio dotada de un disco de plástico de fácil apertura.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución Hemlibra es estéril, sin conservantes y lista para usar para inyección subcutánea. La misma no necesita ser diluida.

Hemlibra debe inspeccionarse visualmente para asegurar que no hay partículas o decoloración antes de la administración. 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 solución para inyección Hemlibra son de uso único.

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para retirar la solución de Hemlibra del vial e inyectarla subcutáneamente.

Se debe usar una jeringa de 1 ml para una inyección de hasta 1 ml de solución de Hemlibra. Para una inyección mayor de 1 ml y hasta 2 ml debe usarse una jeringa de 2 a 3 ml.

Por favor, para mayor información acerca de la administración del producto véase *Posología y formas de administración* y la sección *Instrucciones de uso de la Información para el paciente*.

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 Septiembre 2017: **TRIPLICADO**

28

LUIS ALBERTO GONZALEZ
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.317.769
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARRAS GARIDE
CG-CINTEC DE LA TÉCNICA
IF-2018-57404336-03/189.997
E-357404336-03/189.997
E-357404336-03/189.997



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

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

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: Septiembre 2017.
NP+EMA (Textos presentados para registro)+CDS 1.0+ANMAT C004/13+Shpe.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

29



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-57404336-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 8 de Noviembre de 2018

Referencia: PROSPECTO 1110-1435-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 87 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.08 15:43:00 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.08 15:43:01 -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 Septiembre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 3.236.789
DIRECTOR TÉCNICO

1

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
IF-2018-56289008-APP-DECBR#ANMAT



Para qué se utiliza Hemlibra

Hemlibra es un medicamento que puede ser utilizado por todos los grupos de edad. Se utiliza para tratar a las personas:

- que tienen hemofilia A (enfermedad hemorrágica con la que las personas pueden nacer), que es causada por la deficiencia total o parcial de un factor de la coagulación sanguínea (factor VIII) que evita que la sangre se coagule normalmente
- que también han desarrollado "inhibidores del factor VIII". Estos inhibidores neutralizan el factor VIII de reemplazo cuando se infunde en las venas.

Este medicamento se utiliza como profilaxis para prevenir el sangrado o reducir el número de episodios hemorrágicos en personas con esta afección. Este medicamento no debe usarse como un tratamiento "bajo demanda".

Cómo actúa Hemlibra

El factor VIII es un factor de coagulación de la sangre que ayuda al cuerpo a formar coágulos y detener el sangrado al unirse a otros factores de coagulación. Cuando las personas tienen hemofilia A, el factor VIII está ausente o no funciona correctamente. Hemlibra funciona como el factor VIII, al unirse a los mismos factores de coagulación que el factor VIII, que ayuda a la sangre a coagular.

Hemlibra se inyecta debajo de la piel (subcutáneamente) y está presente en la sangre a niveles estables cuando se usa según lo prescrito.

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*).

Consulte con su médico si tiene dudas.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

2


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-56280068-APN-DECBR#ANMAT
PROGRAMA

Precauciones y advertencias

Antes de comenzar a usar Hemlibra, es muy importante que hable con su médico acerca de cuándo y cómo usar "agentes bypaseantes" mientras recibe Hemlibra, ya que esto puede no ser como antes. Algunos ejemplos de agentes bypaseantes incluyen "concentrado de complejo de protrombina activado" (CCPa también llamado FEIBA) y "FVIIa recombinante" (rFVIIa también llamado Novoseven).

Hemlibra puede causar las siguientes reacciones adversas serias cuando se usa junto con CCPa:

- **Microangiopatía trombótica (MAT).** Se trata de una condición que involucra lesiones y coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos pequeños, que pueden causar daño a los riñones u otros órganos. Las señales o síntomas de MAT pueden incluir confusión, debilidad, hinchazón de brazos y piernas, color amarillento en piel y ojos, dolor vago en el abdomen o la espalda, náuseas, vómitos, malestar o reducción en la producción de orina. Llame de inmediato a su médico si sufre alguno de estos signos o síntomas.
- **Coágulos (eventos tromboembólicos o trombóticos).** Se pueden formar coágulos sanguíneos en una vena. Los signos y síntomas de los coágulos sanguíneos ocurridos en un brazo o una pierna incluyen hinchazón, calor, dolor o enrojecimiento. Si los coágulos sanguíneos se desplazan a los pulmones, pueden asociarse con falta de aire, dificultad para respirar o respiración anormal, dolor de pecho, opresión en el pecho, pulso rápido, tos con sangre o sensación de debilidad. Los coágulos sanguíneos ocurridos en la cabeza pueden causar dolor de cabeza, entumecimiento en el rostro, dolor o hinchazón de los ojos o visión reducida. Llame de inmediato a su médico si sufre alguno de estos signos o síntomas.

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 bypaseante mientras recibe Hemlibra**
 - **Antes de comenzar a usar Hemlibra, hable con su médico y siga cuidadosamente sus instrucciones sobre el momento de usar un agente bypaseante, y la dosis y la frecuencia que usted debería seguir.** Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de la sangre. Por lo tanto, la dosis del agente bypaseante requerida puede ser menor que la dosis empleada antes de empezar el tratamiento profiláctico con Hemlibra.
 - **Evite usar CCPa, a menos que no haya otras opciones de tratamiento disponibles.** Sin embargo, si es necesario usar CCPa, hable con su médico en caso de que considere que necesita más de 50 U/kg de CCPa total. Para más información acerca del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra, vea "*Tenga en cuenta las reacciones adversas potencialmente graves con el uso de CCPa mientras recibe Hemlibra*".

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

3

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANILSAPAR MORA GARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-56289068-APN39057
APODERADA

Análisis de laboratorio

Informe a su médico si está usando Hemlibra antes de realizarse pruebas de laboratorio que miden qué tan bien se coagula su sangre. Esto se debe a que la presencia de Hemlibra en la sangre puede interferir con alguno de estos análisis de laboratorio y puede causar un resultado erróneo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- Si está embarazada o amamantando, cree que puede estar embarazada o planea tener un bebé, consulte con su médico antes de usar este medicamento. Su médico considerará el beneficio de tomar Hemlibra contra el riesgo para su bebé.
- Debe usar un método anticonceptivo efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con Hemlibra y durante 6 meses después de su última inyección de Hemlibra.

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO SE ADMINISTRA HEMLIBRA

Un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia lo iniciará en el tratamiento con Hemlibra. Siempre use este medicamento exactamente como su médico le haya indicado. Si tiene alguna duda, consulte con su médico nuevamente.

Llevar un registro

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

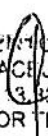
Dosis y frecuencia de administración


- **Semanas 1 a 4:** La dosis es de 3 miligramos por cada 1 kilogramo que pesa, se inyecta una vez por semana.
- **Semana 5 y siguientes:** La dosis es de 1,5 miligramos por cada 1 kilogramo que pesa, se inyecta una vez por semana.

La dosis de Hemlibra depende de su peso y su médico debe indicarle cuánto inyectar.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

4


LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3.326.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-5628918-1018-DECBR#ANMAT

Cómo debo usar Hemlibra

Vea las "Instrucciones de uso" detalladas a continuación como parte de esta Información para el paciente, para obtener información sobre cómo preparar e inyectar una dosis de Hemlibra.

- Hemlibra se administra en forma de inyección bajo la piel (inyección subcutánea).
- Su médico o un profesional de la salud le mostrará 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.
- **No inyecte Hemlibra en una vena o músculo.** Para insertar correctamente la aguja debajo de la piel, pellizque un pliegue de piel suelta en el sitio de inyección limpio con la mano libre. Pellizcar la piel es importante 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 sobre esto.
- Antes de usar el medicamento, compruebe si hay partículas o decoloración en la solución. La solución debe ser incolora a levemente amarilla. No la use si observa partículas o si el producto presenta decoloración.

Dónde inyectar Hemlibra

- Su médico le mostrará a usted y/o a su cuidador cuáles son las áreas del cuerpo que deben ser inyectadas con Hemlibra.
- Los sitios recomendados para ser aplicada la inyección por usted o un cuidador son: la parte frontal de la cintura (parte inferior del abdomen) o la parte superior de las piernas (muslos). El cuidador también puede administrarle 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, utilizando uno de los lugares recomendados (frente de la cintura, la zona superior externa de los brazos o la parte frontal de los muslos).
- No administre inyecciones en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida o dura.
- Cuando se usa Hemlibra, se deben administrar otros medicamentos inyectados bajo la piel en un área diferente a la utilizada para aplicar Hemlibra.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

5

LUIS ALBERTO CRÉSTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.36.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Uso de jeringas y agujas

- Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para extraer la solución de Hemlibra del vial en la jeringa e inyectarla debajo de la piel.
- No se proporcionan jeringas, agujas de transferencia y agujas de inyección en el envase del producto. Para obtener más información, *vea las "Instrucciones de uso"*.
- Asegúrese de usar una nueva aguja de 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 (para las dosis recomendadas, *ver "Dosis y frecuencia de administración"*).

- Si un niño quiere autoinyectarse el medicamento, el médico, los padres o el cuidador del niño deben acordar si es apropiado que lo haga. No se recomienda la autoadministración en niños menores de 7 años de edad.

Si recibe 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 su inyección semanal programada, inyecte la dosis omitida tan pronto como sea posible antes del día de la siguiente dosis programada. Luego, continúe inyectando el medicamento una vez por semana según su cronograma habitual. No inyecte una dosis doble para compensar una dosis olvidada.
- Si no está seguro de qué hacer, consulte con su médico.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

6

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.397.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-56280068-ARND-DECBR#ANMAT
D.N.I.: 8.439.067
APODERADA

Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra

No deje de usar Hemlibra sin consultar con su médico. No suspenda la administración de Hemlibra, ya que no estará protegido contra el sangrado.

Si tiene otras dudas acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Hemlibra puede causar reacciones adversas serias:

- Véase “Qué necesita saber antes de recibir tratamiento con Hemlibra”

Reacciones adversas al usar Hemlibra

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

- Una reacción en el sitio de inyección (enrojecimiento, picazón, dolor).
- Dolor de cabeza.

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

- Fiebre.
- Dolor en las articulaciones.
- Dolores musculares.
- Diarrea.
- Microangiopatía trombótica.

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

- Coágulo de sangre en una vena detrás de su ojo (trombosis del seno cavernoso).
- Daño severo del tejido de la piel (necrosis de la piel).
- Coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel (tromboflebitis superficial).

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.

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.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

7

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 12.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MAZGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-56289068-APN-DEGBR#ANMAT
ANMAT

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.

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

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

Después del almacenamiento a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden ser devueltos al refrigerador. El tiempo acumulativo de almacenamiento a temperatura ambiente no debe exceder los 7 días.

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

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.

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.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

8

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
IF-2018-56289068-APN-DE-ECBR#ANMAT

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.

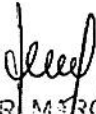
Lo que se necesita para la administración de Hemlibra y no está contenido en este paquete

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para retirar la solución de Hemlibra del vial a una jeringa e inyectarla debajo de la piel (*ver la Sección 7 de las Instrucciones de uso*).

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

9


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 4.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.138.067
IF-2018-56289068-APN-DEGBR#ANMAT



INSTRUCCIONES DE USO
Hemlibra® Solución para inyección subcutánea
Vial de dosis única

Asegúrese de leer, comprender 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 de importancia:

- No se administre la inyección ni la administre a otra persona a menos que su profesional de la salud le haya indicado 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 para asegurarse que tiene la(s) concentración(es) necesaria(s) para administrar la dosis que le recetó su profesional de la salud. Dependiendo de la dosis, usted puede necesitar más de 1 vial para administrar la dosis total prescrita.
- Verifique la fecha de vencimiento en la caja y en la etiqueta del vial. No lo utilice si ya pasó la fecha de vencimiento.
- Solo utilice el vial 1 sola vez. Después de inyectar la dosis, descarte (deseche) todo resto de Hemlibra que haya quedado en el vial y que no haya utilizado. No guarde el medicamento no utilizado en el vial para su uso posterior.
- Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección que le haya indicado su profesional de la salud.
- Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección una sola vez. Descarte (deseche) toda jeringa y aguja que haya utilizado.
- Si la dosis que le indicaron es de más de 2 ml, deberá administrar más de una (1) inyección subcutánea de Hemlibra; comuníquese con su profesional de la salud para que le brinde las instrucciones de inyección correctas.
- No administre la inyección del medicamento de manera intravenosa.


Cómo conservar los viales de Hemlibra, las agujas y las jeringas:

- Guarde 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 antes de preparar la inyección.
- Una vez retirado del refrigerador, es posible mantener un vial que no esté abierto a temperatura ambiente (debajo de 30°C) por un período de hasta 7 días. Después de conservar los viales que no estén abiertos a temperatura ambiente pueden volver al refrigerador. El tiempo de conservación acumulativo a temperatura ambiente no debe superar los 7 días.
- Mantenga la aguja de transferencia, la aguja de inyección y la jeringa secas.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

10

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.355.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Como inspeccionar el medicamento y sus suministros

- Reúna todos los suministros enumerados a continuación para preparar y administrar la inyección.
- **Compruebe** la fecha de vencimiento en la caja, en la etiqueta del vial y en los suministros enumerados a continuación. **No los utilice** si se ha pasado la fecha de vencimiento.

No utilice el vial si:

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

LA CAJA CONTIENE:



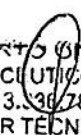
- Vial que contiene el medicamento




- Instrucciones de uso

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

11


LUIS ALBERTO ORESTA
 FARMACIUTICO
 D.N.I.: 13.367.89
 DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 8.139.067
 IF-2018-56289068-APROBADA#ANMAT



- Contenedor para la eliminación de elementos 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.

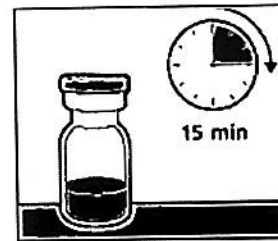


Figura A

Cómo seleccionar y preparar el sitio de inyección:

- Limpie el área del sitio 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.

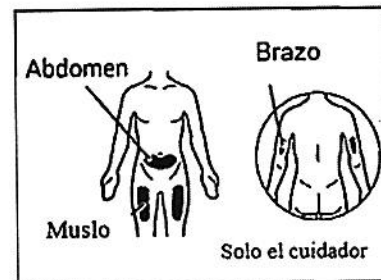


Figura B

Usted puede utilizar su:

- Muslo (delantero y medio).
- Área del estómago (abdomen), no administrar a menos de 5 cm alrededor del ombligo.
- El área externa del brazo (solo si el cuidador administra la inyección).
- Usted debe utilizar un sitio diferente cada vez que deba administrarse una inyección, al menos a 2,5 cm del área en la que usted administró 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.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 31336.789
DIRECTOR TÉCNICO

MARGARITA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-5628-198-8139-007
APODERADA

Cómo preparar la jeringa para la inyección

- No toque las agujas expuestas ni las coloque sobre una superficie una vez retirado su capuchón.
- Una vez que ha cargado la jeringa con el medicamento, debe utilizarla de inmediato.
- Una vez que haya retirado el capuchón de la aguja de inyección, el medicamento de la jeringa debe administrarse de manera subcutánea dentro de los 5 minutos. No utilice la jeringa si tocara cualquier superficie.
- Descarte (deseche) todo vial, aguja, tapa de vial/capuchón de aguja de inyección y jeringa utilizada en el contenedor para elementos cortopunzantes/a prueba de perforación.

Información importante después de la inyección

- No frote el sitio de la inyección después de administrarla.
- Si observa gotas de sangre en el sitio de la inyección, puede presionar una bola de algodón estéril o gasa sobre el sitio de la inyección durante al menos 10 segundos hasta que deje de sangrar.
- Si usted presenta un hematoma (una pequeña área de sangrado debajo de la piel), puede aplicar una bolsa de hielo generando una leve presión sobre el sitio. Si el sangrado no se detiene, por favor, comuníquese con su profesional de la salud.

Cómo desechar el medicamento y los suministros

Importante: Siempre mantenga el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

- Coloque las agujas y jeringas usadas de inmediato en un contenedor para eliminar elementos cortopunzantes, una vez utilizadas. No descarte (deseche) ninguna aguja ni jeringa suelta en su bote de basura.
- Si no cuenta con un contenedor para eliminar elementos cortopunzantes, podrá utilizar un contenedor doméstico:
 - Fabricado de plástico resistente a tareas pesadas.
 - Que pueda cerrarse con una tapa hermética, resistente a la perforación, sin la posibilidad de que los elementos cortopunzantes puedan salir del contenedor.
 - En posición vertical y que sea estable durante su uso.
 - Sea resistente a las pérdidas.
 - Esté correctamente etiquetado para advertir que contiene desechos peligrosos.
- Cuando su contenedor para eliminar elementos cortopunzantes esté casi completo, deberá seguir la normativa local.
- No deseche (descarte) ningún contenedor para eliminar elementos cortopunzantes usados en el bote de basura de su casa a menos que las guías generales de su comunidad lo permitan. No recicle el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes usados.

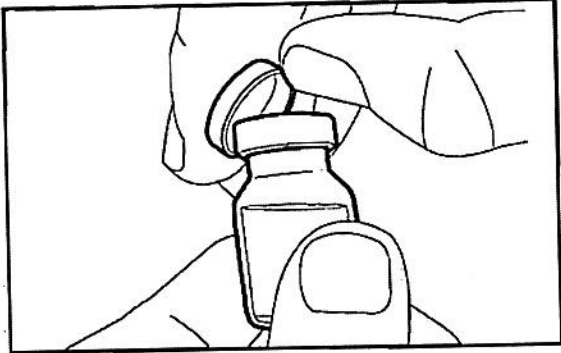
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.332.789
DIRECTOR TÉCNICO

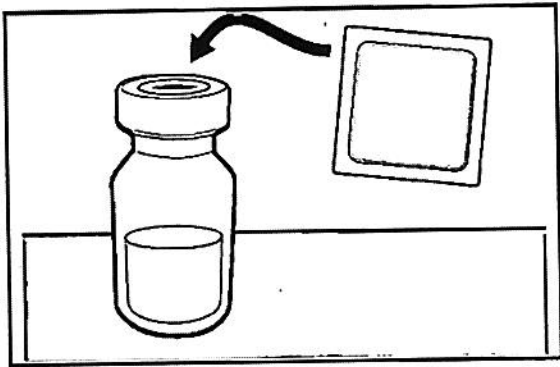
14
ANDREA R. MARGARIDE
CO-ADMINISTRADORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.057
@DRPREDRPA

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

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



- Retire la tapa del (de los) vial(es).



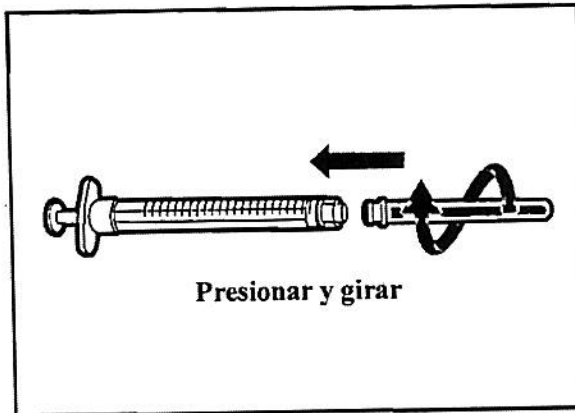
- Limpie la parte superior del tapón del(de los) vial(es) con una toallita con alcohol.
- Deseche (descarte) la(las) tapa(s) del vial en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

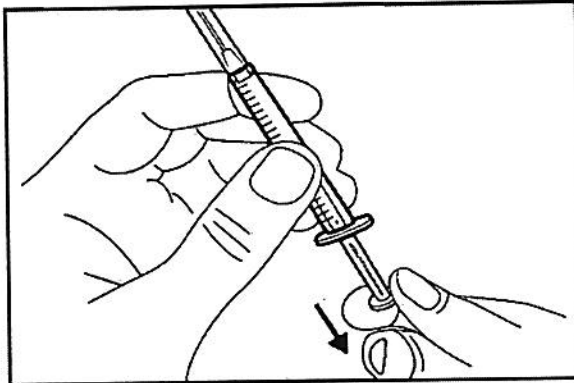
LUIS ALBERTO SIESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 15.330.779
DIRECTOR TÉCNICO

Jeep
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
IF-2018-56289068/APN/DECBR#ANMAT

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 en la jeringa hasta que quede bien colocada.



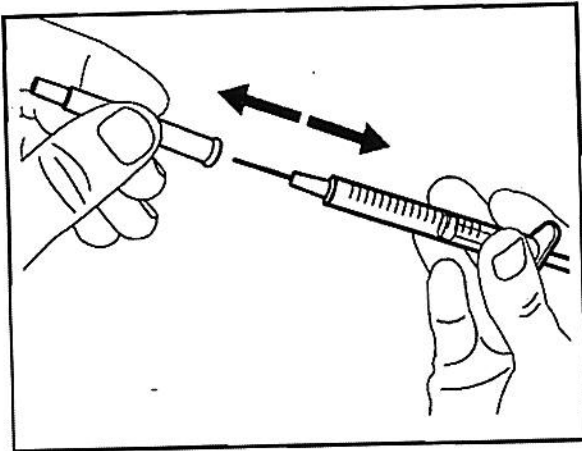
- Lentamente, lleve el émbolo hacia atrás e introduzca el aire en la jeringa; la misma cantidad que la dosis que le han prescrito.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

16

LUIS ALBERTO MESTRA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.330.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andrea R. Margaride
ANDREA R. MARGARIDE
CO-ORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-56289068/3.139.057
APOYERADA
DECBR#ANMAT

**Paso 3. Retire el capuchón de la aguja de transferencia**

- Sostenga la jeringa por su cilindro con la aguja de transferencia hacia arriba.
- Con cuidado, retire el capuchón de la aguja de transferencia en forma recta y alejándolo de su cilindro. No deseche el capuchón. Coloque el capuchón de la aguja de transferencia sobre una superficie plana. Necesitará volver a colocar el capuchón de la aguja de transferencia después de transferir el medicamento.
- No toque la punta de la aguja ni la coloque sobre una superficie una vez retirado su capuchón.

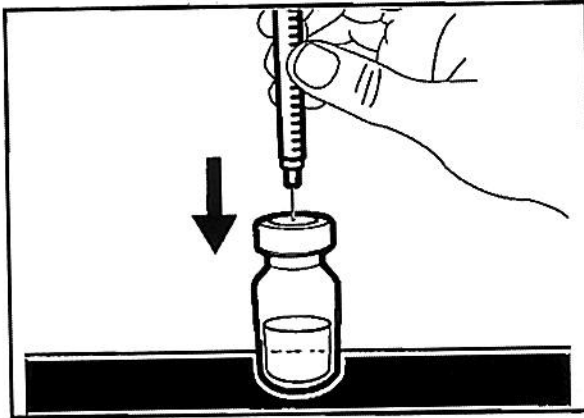
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO DIKESTA
FARMACÉUTICO
J.N.I.: 13.351.89
DIRECTOR TÉCNICO

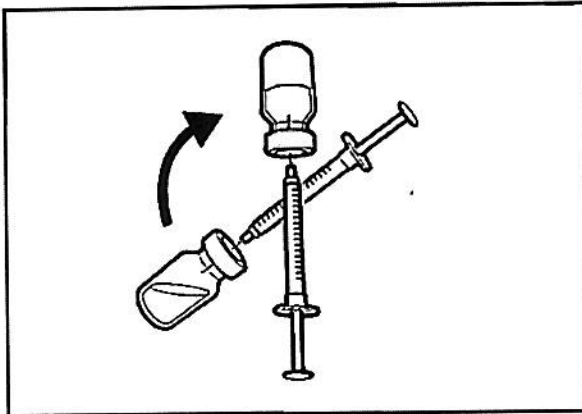
17
Andrea F. Margaride
ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA

D.N.I. 18.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

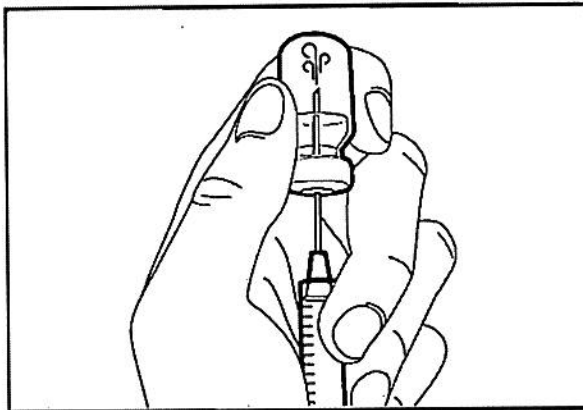
Paso 4. Inyecte aire adentro del vial



- 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.



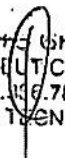
- Mantenga la aguja en el vial y colóquelo boca abajo.




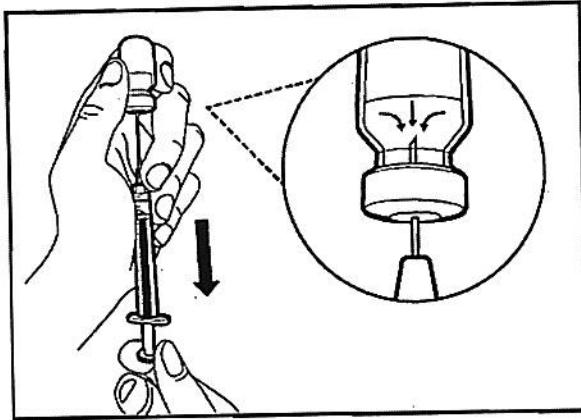
- Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el émbolo para inyectar el aire de la jeringa sobre el nivel del medicamento.
- Mantenga su dedo presionando el émbolo de la jeringa.
- No inyecte aire dentro del medicamento ya que podría generar burbujas de aire en el producto.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

18


 LUIS ALBERTO GRESTA
 FARMACIUTICO
 D.N.I.: 13.136.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 8.139.067
 IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

**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*.

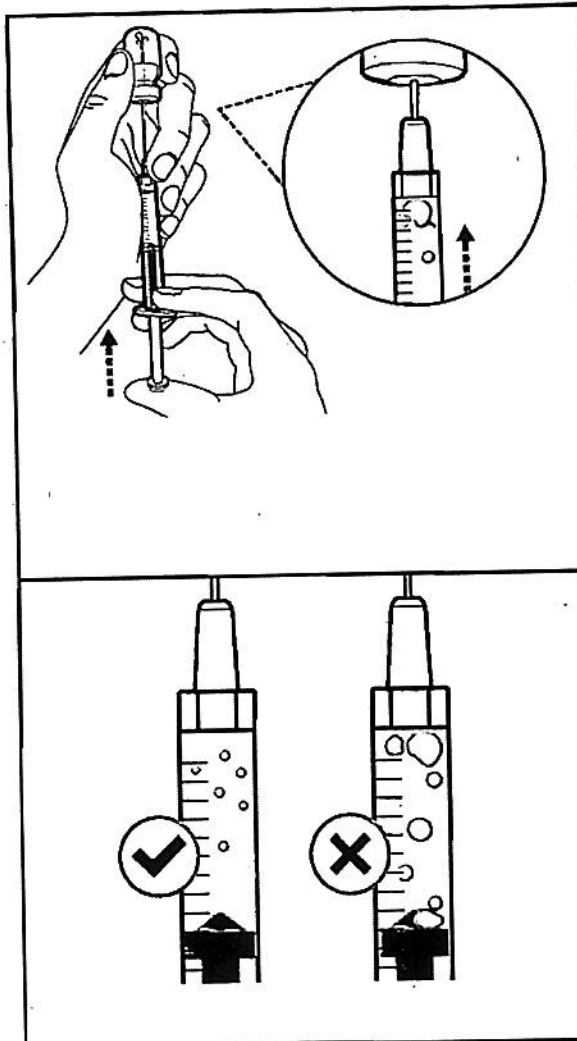
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

19

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.436.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

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 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.

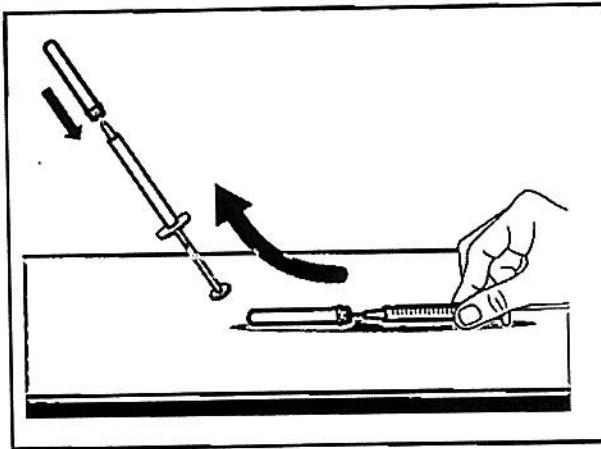
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

20

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 45.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 38.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Paso 7. Vuelva a colocar el capuchón de la aguja de transferencia



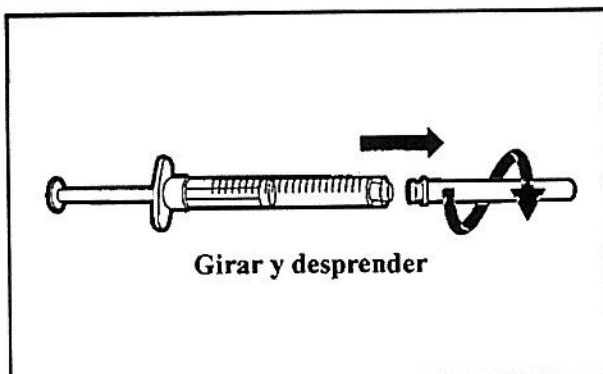
- Retire la jeringa y la aguja de transferencia del vial.
- Con una mano, deslice la aguja de transferencia dentro de su capuchón y llévela hacia arriba para cubrir la aguja.
- Una vez cubierta la aguja, presione el capuchón de la aguja de transferencia contra la jeringa para colocarlo por completo con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

Paso 8. Limpie el sitio de inyección



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

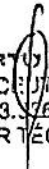
Paso 9. Quite la aguja de transferencia




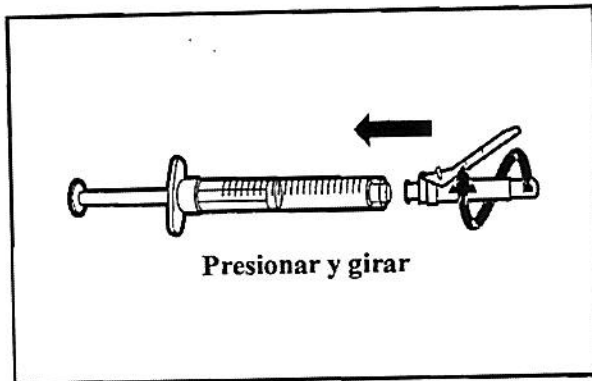
- Quite la aguja de transferencia de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj y tirando de ella suavemente.
- Deseche (descarte) la aguja de transferencia en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

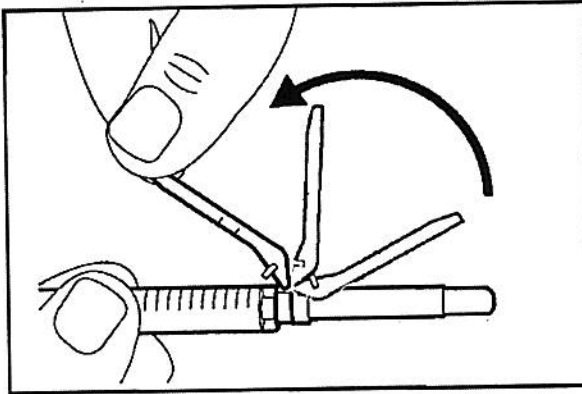
21


 LUIS ALBERTO ORESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.376.789
 DIRECTOR TÉCNICO

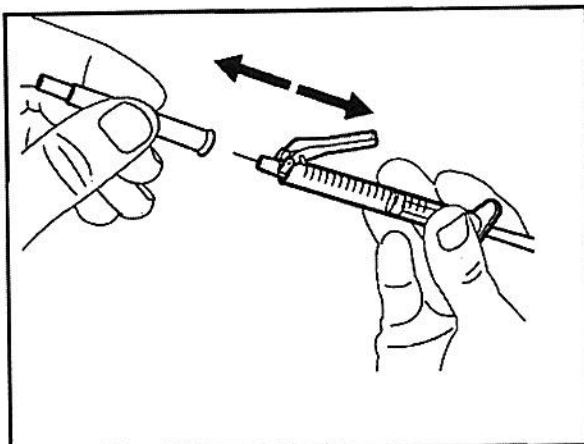

 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 8.139.067
 IF-2018-36289068-APN-DECBR#ANMAT

Paso 10. Coloque la aguja de inyección en la jeringa

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

Paso 11. Mueva la protección

- Mueva la protección alejándola de la aguja y hacia el cilindro de la jeringa.

Paso 12. Retire el capuchón de la aguja de inyección

- Con cuidado, retire el capuchón de la aguja de inyección de la jeringa.
- Deseche (descarte) el capuchón en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.
- No toque la punta de la aguja ni permita que toque superficie alguna.
- Una vez que haya retirado el capuchón de la aguja de inyección, el medicamento de la jeringa debe administrarse dentro de los 5 minutos.

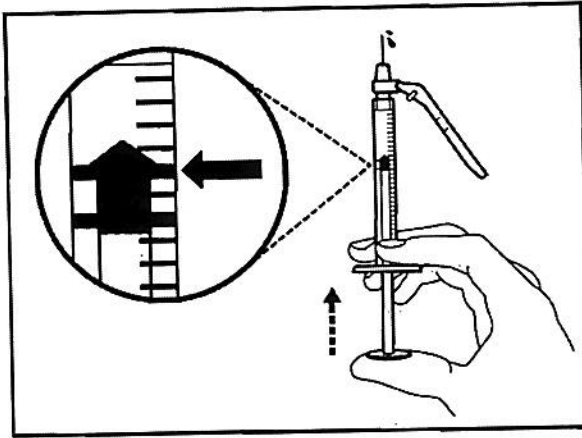
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CUESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.709
DIRECTOR TÉCNICO

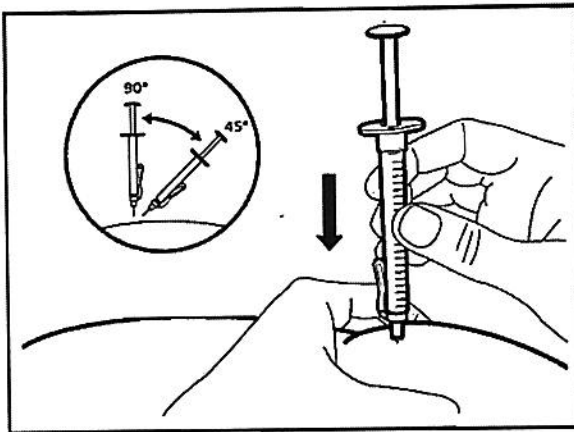
ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

22

Paso 13. Ajuste el émbolo a la dosis prescrita


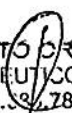
- Deslice lentamente el émbolo hasta llegar a la dosis prescrita.
- Asegúrese que el borde superior del émbolo esté en línea con la marca de la jeringa que indica la dosis prescrita.


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


- Pellizque el sitio 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 sitio de inyección pellizcado.

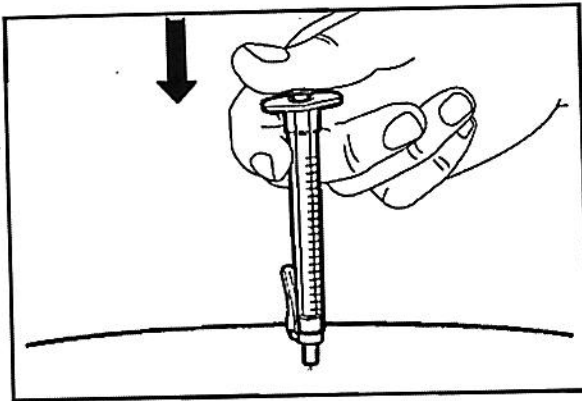
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

23

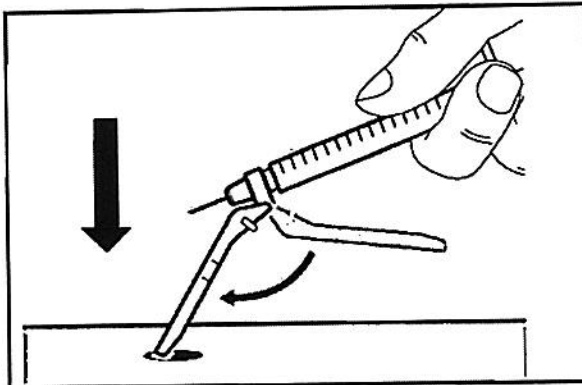

 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.332.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 8.139.067
 APODERADA

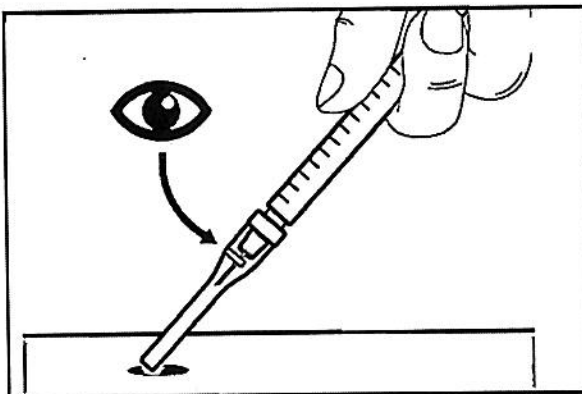
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

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 sitio de la inyección en el mismo ángulo en que introdujo la aguja.

Paso 16. Cubra la aguja con la protección

- Mueva la protección hacia adelante, a unos 90°, alejándose del cilindro de la jeringa.
- Sosteniendo la jeringa con una mano, presione la protección 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 la protección.
- Mantenga sus dedos por detrás de la protección y lejos de la aguja en todo momento.
- No retire la aguja de inyección.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

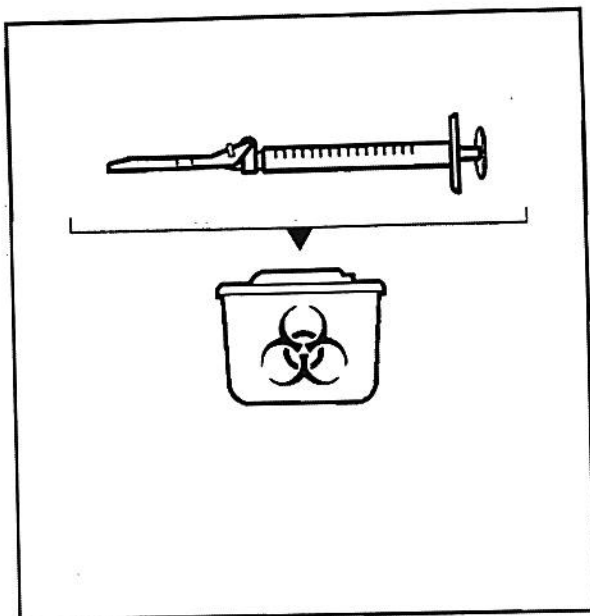
24

LUIS ALBERTO GÓRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.296.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APROBADA

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

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




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

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

25

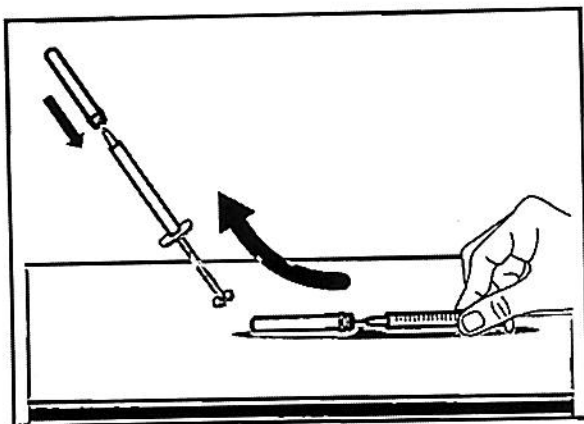
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.36.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Cómo combinar viales

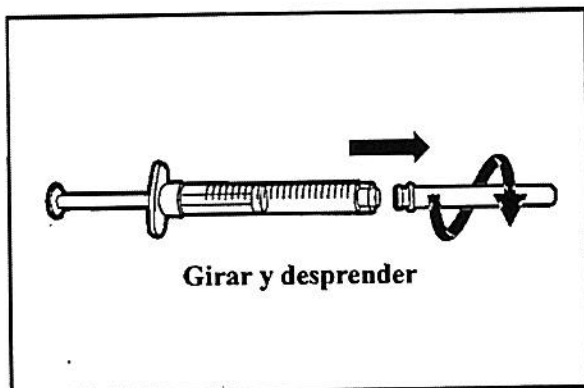
Si necesita utilizar más de 1 vial para obtener la dosis total prescrita, siga los siguientes pasos después de haber obtenido el medicamento del primer vial:

Paso A. Vuelva a colocar el capuchón de la aguja de transferencia



- Retire la jeringa y la aguja de transferencia del primer vial.
- Con una mano, deslice la aguja de transferencia dentro de su capuchón y llévela hacia arriba para cubrir la aguja.
- Una vez cubierta la aguja, presione el capuchón de la aguja de transferencia contra la jeringa para colocarlo por completo con una mano y evitar que accidentalmente se pinche con la aguja.

Paso B. Quite 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 el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

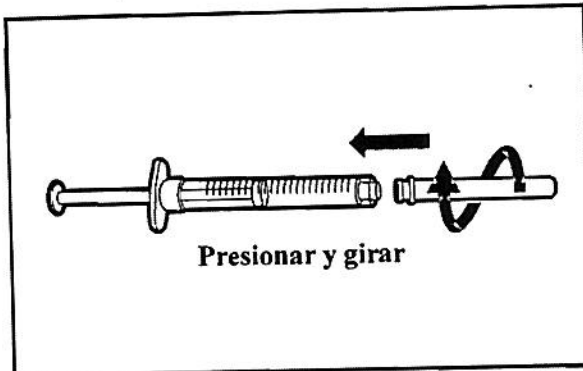
26

LUIG ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.156.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

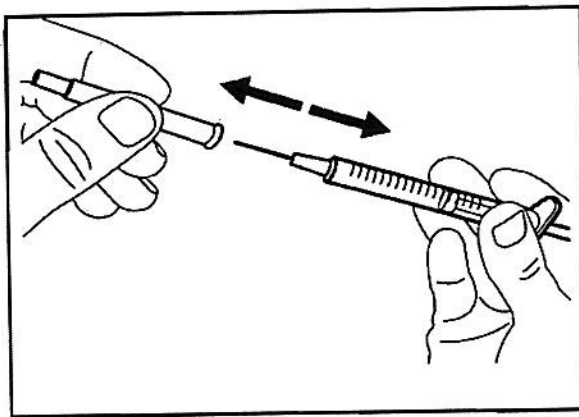
Paso C. Coloque una aguja de transferencia nueva en la jeringa



Nota: Usted debe utilizar una aguja de transferencia nueva cada vez que debe retirar medicamento de otro 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 el capuchón de la aguja de transferencia



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

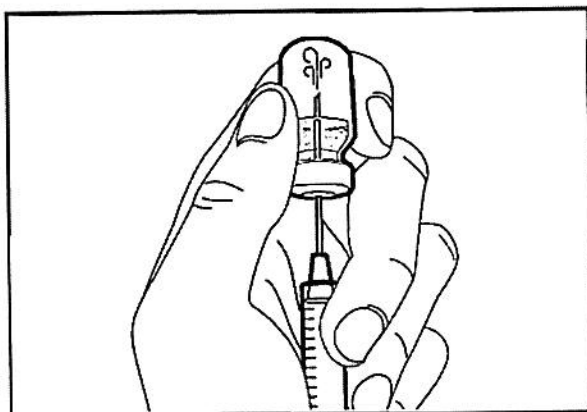
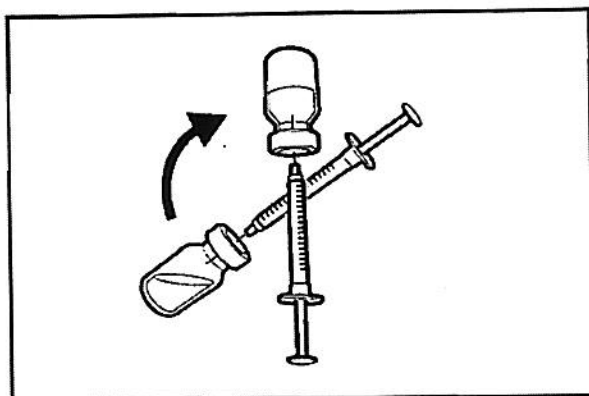
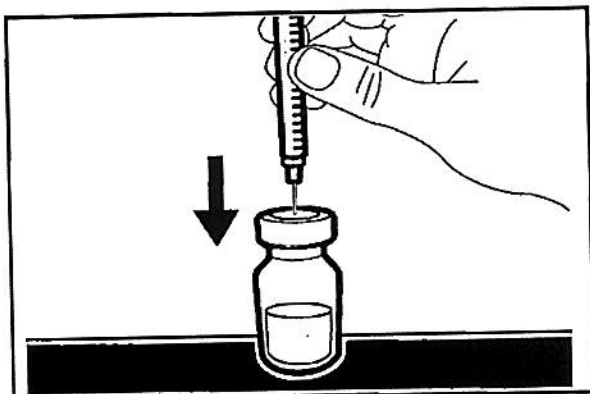
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

27

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andree
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
ARQUERAPA
IF-2018-56289058-APN-DECBR#ANMAT

Paso E. Inyecte aire dentro del vial



- Con el vial nuevo sobre una superficie de trabajo plana, introduzca la 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 el émbolo de la jeringa.
- No inyecte aire dentro del medicamento ya que podría generar burbujas de aire en el producto.

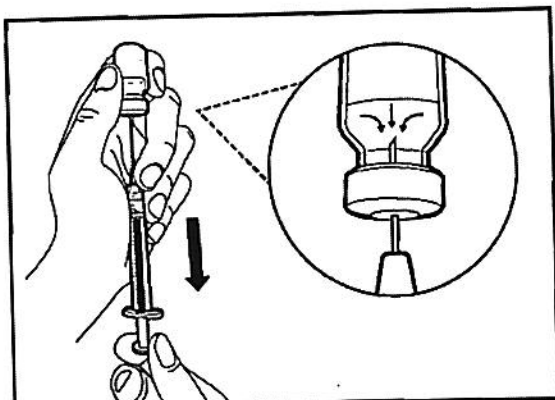
Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

28

LUIB ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 1.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 1.339.057
IF-2018-5628906518-039-057
ANGELINA

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, coloque el vial hacia abajo, en posición vertical 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 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: Septiembre 2017.

Revisión Septiembre 2017: ORIGINAL.

29

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336/789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-5628/008-APN-DECBR#ANMAT

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 Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.636.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARI GARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.057
APODERADA

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Para qué se utiliza Hemlibra

Hemlibra es un medicamento que puede ser utilizado por todos los grupos de edad. Se utiliza para tratar a las personas:

- que tienen hemofilia A (enfermedad hemorrágica con la que las personas pueden nacer), que es causada por la deficiencia total o parcial de un factor de la coagulación sanguínea (factor VIII) que evita que la sangre se coagule normalmente
- que también han desarrollado "inhibidores del factor VIII". Estos inhibidores neutralizan el factor VIII de reemplazo cuando se infunde en las venas.

Este medicamento se utiliza como profilaxis para prevenir el sangrado o reducir el número de episodios hemorrágicos en personas con esta afección. Este medicamento no debe usarse como un tratamiento "bajo demanda".

Cómo actúa Hemlibra

El factor VIII es un factor de coagulación de la sangre que ayuda al cuerpo a formar coágulos y detener el sangrado al unirse a otros factores de coagulación. Cuando las personas tienen hemofilia A, el factor VIII está ausente o no funciona correctamente. Hemlibra funciona como el factor VIII, al unirse a los mismos factores de coagulación que el factor VIII, que ayuda a la sangre a coagular.

Hemlibra se inyecta debajo de la piel (subcutáneamente) y está presente en la sangre a niveles estables cuando se usa según lo prescrito.

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*).

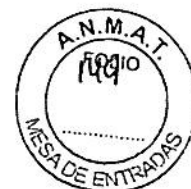
Consulte con su médico si tiene dudas.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

2

LUIS ALBERTO CRÉSTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 12.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANILISA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT



Precauciones y advertencias

Antes de comenzar a usar Hemlibra, es muy importante que hable con su médico acerca de cuándo y cómo usar "agentes bypaseantes" mientras recibe Hemlibra, ya que esto puede no ser como antes. Algunos ejemplos de agentes bypaseantes incluyen "concentrado de complejo de protrombina activado" (CCPa también llamado FEIBA) y "FVIIa recombinante" (rFVIIa también llamado Novoseven).

Hemlibra puede causar las siguientes reacciones adversas serias cuando se usa junto con CCPa:

- **Microangiopatía trombótica (MAT).** Se trata de una condición que involucra lesiones y coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos pequeños, que pueden causar daño a los riñones u otros órganos. Las señales o síntomas de MAT pueden incluir confusión, debilidad, hinchazón de brazos y piernas, color amarillento en piel y ojos, dolor vago en el abdomen o la espalda, náuseas, vómitos, malestar o reducción en la producción de orina. Llame de inmediato a su médico si sufre alguno de estos signos o síntomas.
- **Coágulos (eventos tromboembólicos o trombóticos).** Se pueden formar coágulos sanguíneos en una vena. Los signos y síntomas de los coágulos sanguíneos ocurridos en un brazo o una pierna incluyen hinchazón, calor, dolor o enrojecimiento. Si los coágulos sanguíneos se desplazan a los pulmones, pueden asociarse con falta de aire, dificultad para respirar o respiración anormal, dolor de pecho, opresión en el pecho, pulso rápido, tos con sangre o sensación de debilidad. Los coágulos sanguíneos ocurridos en la cabeza pueden causar dolor de cabeza, entumecimiento en el rostro, dolor o hinchazón de los ojos o visión reducida. Llame de inmediato a su médico si sufre alguno de estos signos o síntomas.

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 bypaseante mientras recibe Hemlibra**
 - **Antes de comenzar a usar Hemlibra, hable con su médico y siga cuidadosamente sus instrucciones sobre el momento de usar un agente bypaseante, y la dosis y la frecuencia que usted debería seguir.** Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de la sangre. Por lo tanto, la dosis del agente bypaseante requerida puede ser menor que la dosis empleada antes de empezar el tratamiento profiláctico con Hemlibra.
 - **Evite usar CCPa, a menos que no haya otras opciones de tratamiento disponibles.** Sin embargo, si es necesario usar CCPa, hable con su médico en caso de que considere que necesita más de 50 U/kg de CCPa total. Para más información acerca del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra, vea "*Tenga en cuenta las reacciones adversas potencialmente graves con el uso de CCPa mientras recibe Hemlibra*".

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

3

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.226.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-5618968-APN-DECBR#ANMAT

Análisis de laboratorio

Informe a su médico si está usando Hemlibra antes de realizarse pruebas de laboratorio que miden qué tan bien se coagula su sangre. Esto se debe a que la presencia de Hemlibra en la sangre puede interferir con alguno de estos análisis de laboratorio y puede causar un resultado erróneo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- Si está embarazada o amamantando, cree que puede estar embarazada o planea tener un bebé, consulte con su médico antes de usar este medicamento. Su médico considerará el beneficio de tomar Hemlibra contra el riesgo para su bebé.
- Debe usar un método anticonceptivo efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con Hemlibra y durante 6 meses después de su última inyección de Hemlibra.

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO SE ADMINISTRA HEMLIBRA

Un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia lo iniciará en el tratamiento con Hemlibra. Siempre use este medicamento exactamente como su médico le haya indicado. Si tiene alguna duda, consulte con su médico nuevamente.

Llevar un registro

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

Dosis y frecuencia de administración


- **Semanas 1 a 4:** La dosis es de 3 miligramos por cada 1 kilogramo que pesa, se inyecta una vez por semana.
- **Semana 5 y siguientes:** La dosis es de 1,5 miligramos por cada 1 kilogramo que pesa, se inyecta una vez por semana.

La dosis de Hemlibra depende de su peso y su médico debe indicarle cuánto inyectar.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

4

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 14.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289088-APN-DECBR#ANMAT

Cómo debo usar Hemlibra

Vea las "Instrucciones de uso" detalladas a continuación como parte de esta Información para el paciente, para obtener información sobre cómo preparar e inyectar una dosis de Hemlibra.

- Hemlibra se administra en forma de inyección bajo la piel (inyección subcutánea).
- Su médico o un profesional de la salud le mostrará 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.
- **No inyecte** Hemlibra en una vena o músculo. Para insertar correctamente la aguja debajo de la piel, pellizque un pliegue de piel suelta en el sitio de inyección limpio con la mano libre. Pellizcar la piel es importante 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 sobre esto.
- Antes de usar el medicamento, compruebe si hay partículas o decoloración en la solución. La solución debe ser incolora a levemente amarilla. No la use si observa partículas o si el producto presenta decoloración.

Dónde inyectar Hemlibra

- Su médico le mostrará a usted y/o a su cuidador cuáles son las áreas del cuerpo que deben ser inyectadas con Hemlibra.
- Los sitios recomendados para ser aplicada la inyección por usted o un cuidador son: la parte frontal de la cintura (parte inferior del abdomen) o la parte superior de las piernas (muslos). El cuidador también puede administrarle 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, utilizando uno de los lugares recomendados (frente de la cintura, la zona superior externa de los brazos o la parte frontal de los muslos).
- No administre inyecciones en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida o dura.
- Cuando se usa Hemlibra, se deben administrar otros medicamentos inyectados bajo la piel en un área diferente a la utilizada para aplicar Hemlibra.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

5

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.057
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Uso de jeringas y agujas

- Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para extraer la solución de Hemlibra del vial en la jeringa e inyectarla debajo de la piel.
- No se proporcionan jeringas, agujas de transferencia y agujas de inyección en el envase del producto. Para obtener más información, *vea las "Instrucciones de uso"*.
- Asegúrese de usar una nueva aguja de 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 (para las dosis recomendadas, *ver "Dosis y frecuencia de administración"*).

- Si un niño quiere autoinyectarse el medicamento, el médico, los padres o el cuidador del niño deben acordar si es apropiado que lo haga. No se recomienda la autoadministración en niños menores de 7 años de edad.

Si recibe 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 su inyección semanal programada, inyecte la dosis omitida tan pronto como sea posible antes del día de la siguiente dosis programada. Luego, continúe inyectando el medicamento una vez por semana según su cronograma habitual. No inyecte una dosis doble para compensar una dosis olvidada.
- Si no está seguro de qué hacer, consulte con su médico.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

6

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 12.316.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra

No deje de usar Hemlibra sin consultar con su médico. No suspenda la administración de Hemlibra, ya que no estará protegido contra el sangrado.

Si tiene otras dudas acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Hemlibra puede causar reacciones adversas serias:

- Véase “Qué necesita saber antes de recibir tratamiento con Hemlibra”

Reacciones adversas al usar Hemlibra

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

- Una reacción en el sitio de inyección (enrojecimiento, picazón, dolor).
- Dolor de cabeza.

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

- Fiebre.
- Dolor en las articulaciones.
- Dolores musculares.
- Diarrea.
- Microangiopatía trombótica.

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

- Coágulo de sangre en una vena detrás de su ojo (trombosis del seno cavernoso).
- Daño severo del tejido de la piel (necrosis de la piel).
- Coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel (tromboflebitis superficial).

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.

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.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.330.789
DIRECTOR TÉCNICO

7
ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT



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.

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

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

Después del almacenamiento a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden ser devueltos al refrigerador. El tiempo acumulativo de almacenamiento a temperatura ambiente no debe exceder los 7 días.

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

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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Hemlibra

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

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

8

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT



Aspecto de Hemlibra y contenido del envase

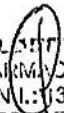
- Hemlibra es una solución para inyección bajo la piel (subcutánea) y es para un solo uso.
- La solución de Hemlibra es una solución estéril, sin conservantes y lista para usar que no necesita ser diluida.
- Hemlibra es un líquido incoloro a ligeramente amarillo. Cada envase de Hemlibra contiene 1 vial de vidrio.


Lo que se necesita para la administración de Hemlibra y no está contenido en este paquete

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para retirar la solución de Hemlibra del vial a una jeringa e inyectarla debajo de la piel (*ver la Sección 7 de las Instrucciones de uso*).

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

9


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.037
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

INSTRUCCIONES DE USO
Hemlibra® Solución para inyección subcutánea
Vial de dosis única

Asegúrese de leer, comprender 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 de importancia:

- No se administre la inyección ni la administre a otra persona a menos que su profesional de la salud le haya indicado 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 para asegurarse que tiene la(s) concentración(es) necesaria(s) para administrar la dosis que le recetó su profesional de la salud. Dependiendo de la dosis, usted puede necesitar más de 1 vial para administrar la dosis total prescrita.
- Verifique la fecha de vencimiento en la caja y en la etiqueta del vial. No lo utilice si ya pasó la fecha de vencimiento.
- **Solo utilice el vial 1 sola vez.** Después de inyectar la dosis, descarte (deseche) todo resto de Hemlibra que haya quedado en el vial y que no haya utilizado. No guarde el medicamento no utilizado en el vial para su uso posterior.
- **Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección que le haya indicado su profesional de la salud.**
- **Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección una sola vez. Descarte (deseche) toda jeringa y aguja que haya utilizado.**
- Si la dosis que le indicaron es de más de 2 ml, deberá administrar más de una (1) inyección subcutánea de Hemlibra; comuníquese con su profesional de la salud para que le brinde las instrucciones de inyección correctas.
- No administre la inyección del medicamento de manera intravenosa.

Cómo conservar los viales de Hemlibra, las agujas y las jeringas:

- Guarde 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 antes de preparar la inyección.
- Una vez retirado del refrigerador, es posible mantener un vial que no esté abierto a temperatura ambiente (debajo de 30°C) por un período de hasta 7 días. Después de conservar los viales que no estén abiertos a temperatura ambiente pueden volver al refrigerador. El tiempo de conservación acumulativo a temperatura ambiente no debe superar los 7 días.
- Mantenga la aguja de transferencia, la aguja de inyección y la jeringa secas.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

10

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3326.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 1.139.037
IF-2018-5628906-APN-DECBR#ANMAT

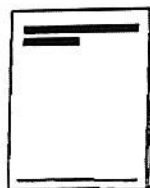
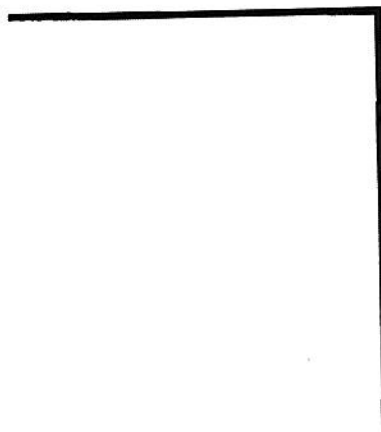
Como inspeccionar el medicamento y sus suministros

- Reúna todos los suministros enumerados a continuación para preparar y administrar la inyección.
- **Compruebe** la fecha de vencimiento en la caja, en la etiqueta del vial y en los suministros enumerados a continuación. **No los utilice** si se ha pasado la fecha de vencimiento.

No utilice el vial si:

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

LA CAJA CONTIENE:



- Vial que contiene el medicamento
- Instrucciones de uso

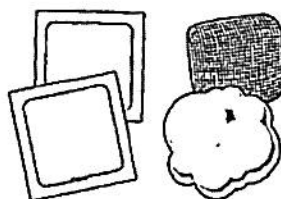
Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

11

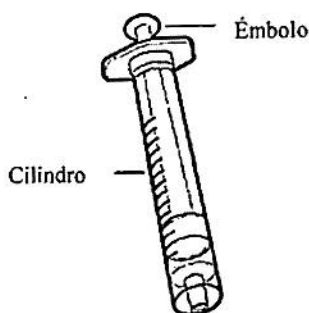
LUIS ALBERTO MORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.331.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-56748-138-067
SECRETARÍA DE SALUD

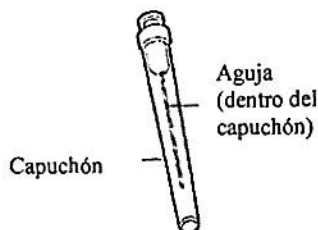
LA CAJA NO CONTIENE:



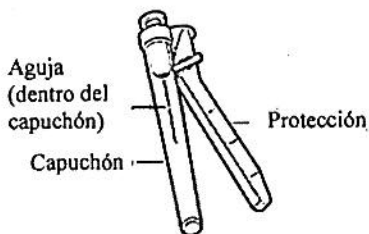
- Toallitas con alcohol
Nota: Si necesitara utilizar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe utilizar una toallita con alcohol nueva con cada vial.
- Gasa
- Bola de algodón



- Jeringa
Nota: Para inyectar hasta 1 ml utilice una jeringa de 1 ml. Para inyectar de 1 a 2 ml; utilice una jeringa de 2 o 3 ml.



- Aguja de transferencia de 18G
Nota: Si necesitara utilizar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe utilizar una aguja de transferencia nueva con cada vial. No utilice la aguja de transferencia para inyectar el medicamento.



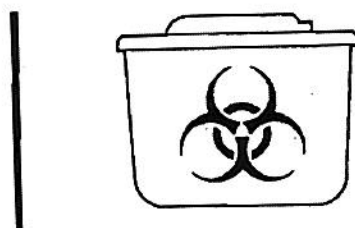
- Aguja de inyección 26G con protección
No utilice la aguja de inyección para retirar el medicamento del vial.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

12

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 11.356.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5628908-13906
DECBR#ANMAT



- Contenedor para la eliminación de elementos 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.

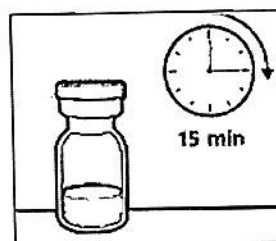


Figura A

Cómo seleccionar y preparar el sitio de inyección:

- Limpie el área del sitio 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.

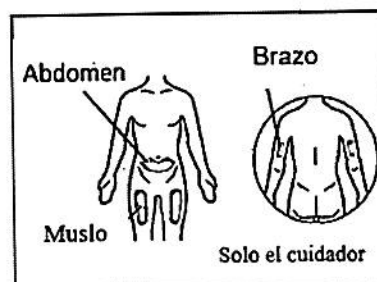


Figura B

Usted puede utilizar su:

- Muslo (delantero y medio).
- Área del estómago (abdomen), no administrar a menos de 5 cm alrededor del ombligo.
- El área externa del brazo (solo si el cuidador administra la inyección).
- Usted debe utilizar un sitio diferente cada vez que deba administrarse una inyección, al menos a 2,5 cm del área en la que usted administró 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.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

13

LUIS ALBERTO QUISTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 10.334.739
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MAGUIARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: S.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Cómo preparar la jeringa para la inyección

- No toque las agujas expuestas ni las coloque sobre una superficie una vez retirado su capuchón.
- Una vez que ha cargado la jeringa con el medicamento, debe utilizarla de inmediato.
- Una vez que haya retirado el capuchón de la aguja de inyección, el medicamento de la jeringa debe administrarse de manera subcutánea dentro de los 5 minutos. No utilice la jeringa si tocara cualquier superficie.
- Descarte (deseche) todo vial, aguja, tapa de vial/capuchón de aguja de inyección y jeringa utilizada en el contenedor para elementos cortopunzantes/a prueba de perforación.

Información importante después de la inyección

- No frote el sitio de la inyección después de administrarla.
- Si observa gotas de sangre en el sitio de la inyección, puede presionar una bola de algodón estéril o gasa sobre el sitio de la inyección durante al menos 10 segundos hasta que deje de sangrar.
- Si usted presenta un hematoma (una pequeña área de sangrado debajo de la piel), puede aplicar una bolsa de hielo generando una leve presión sobre el sitio. Si el sangrado no se detiene, por favor, comuníquese con su profesional de la salud.

Cómo desechar el medicamento y los suministros

Importante: Siempre mantenga el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

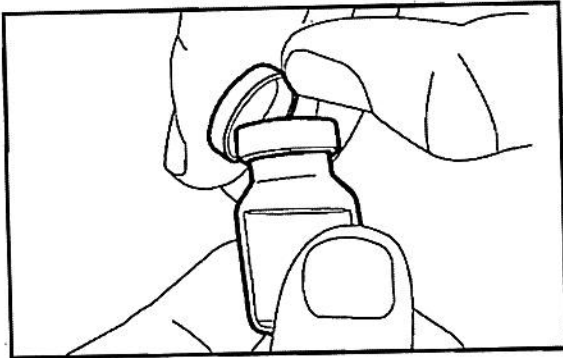
- Coloque las agujas y jeringas usadas de inmediato en un contenedor para eliminar elementos cortopunzantes, una vez utilizadas. No descarte (deseche) ninguna aguja ni jeringa suelta en su bote de basura.
- Si no cuenta con un contenedor para eliminar elementos cortopunzantes, podrá utilizar un contenedor doméstico:
 - Fabricado de plástico resistente a tareas pesadas.
 - Que pueda cerrarse con una tapa hermética, resistente a la perforación, sin la posibilidad de que los elementos cortopunzantes puedan salir del contenedor.
 - En posición vertical y que sea estable durante su uso.
 - Sea resistente a las pérdidas.
 - Esté correctamente etiquetado para advertir que contiene desechos peligrosos.
- Cuando su contenedor para eliminar elementos cortopunzantes esté casi completo, deberá seguir la normativa local.
- No deseche (descarte) ningún contenedor para eliminar elementos cortopunzantes usados en el bote de basura de su casa a menos que las guías generales de su comunidad lo permitan. No recicle el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes usados.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

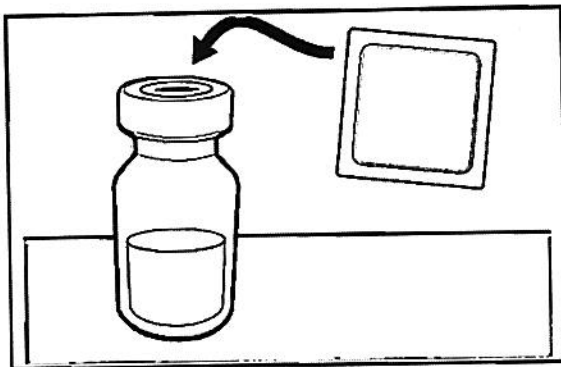
14

LUIS ALBERTO GONZÁLEZ
FARMACÉUTICO
D.N.I. 13.338.769
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARITE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I. 16.132.037
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

**Paso 1. Quite la tapa del vial y limpie la parte superior**

- Retire la tapa del (de los) vial(es).




- Limpie la parte superior del tapón del(de los) vial(es) con una toallita con alcohol.
- Deseche (descarte) la(las) tapa(s) del vial en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

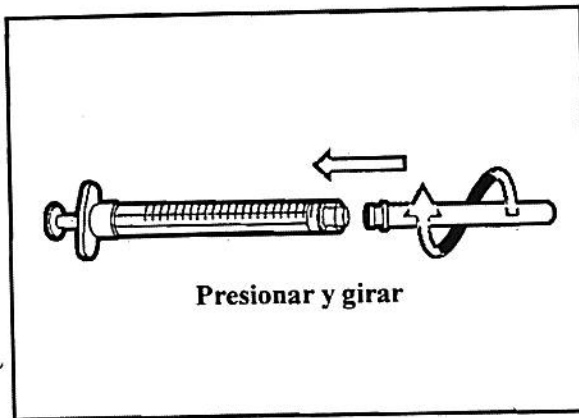
Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

15

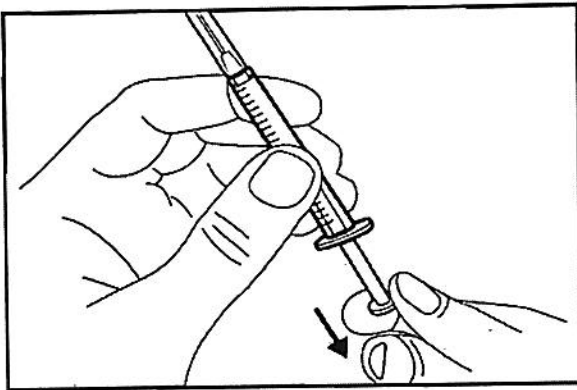
LUIS ALBERTO CUESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.719
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-36289068-APN-DECBR#ANMAT
APROBADA

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 en la jeringa hasta que quede bien colocada.



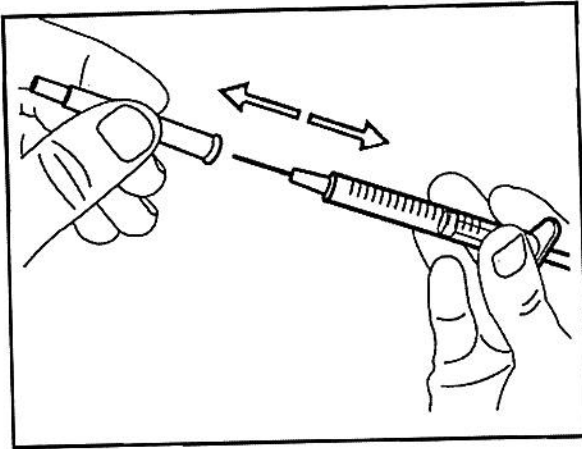
- Lentamente, lleve el émbolo hacia atrás e introduzca el aire en la jeringa; la misma cantidad que la dosis que le han prescrito.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

16

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andreea
ANDREEA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-5628068-APN-DECBR#ANMAT

Paso 3. Retire el capuchón de la aguja de transferencia

- Sostenga la jeringa por su cilindro con la aguja de transferencia hacia arriba.
- Con cuidado, retire el capuchón de la aguja de transferencia en forma recta y alejándolo de su cilindro. No deseche el capuchón. Coloque el capuchón de la aguja de transferencia sobre una superficie plana. Necesitará volver a colocar el capuchón de la aguja de transferencia después de transferir el medicamento.
- No toque la punta de la aguja ni la coloque sobre una superficie una vez retirado su capuchón.

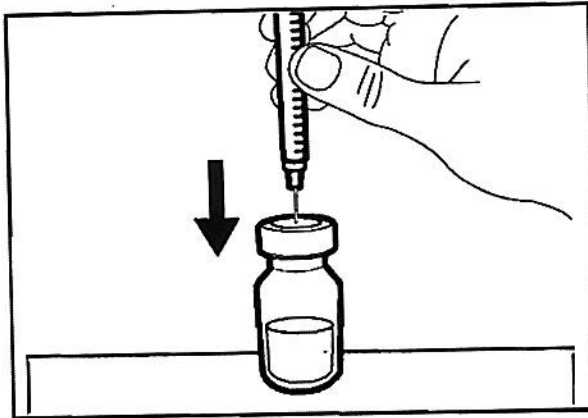
Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

17

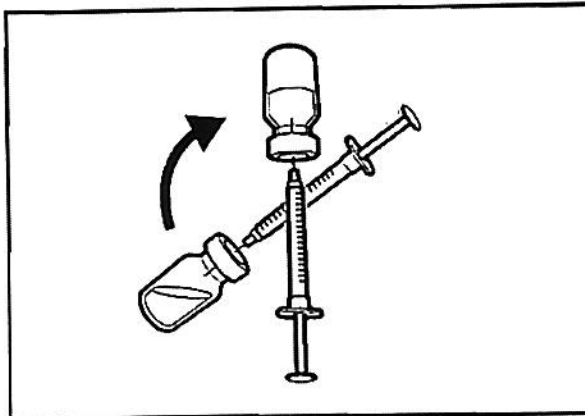
LUIS ALBERTO ORRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.321.789
DIRECTOR TECNICO

ÁNDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289063-APN-DECBR#ANMAT

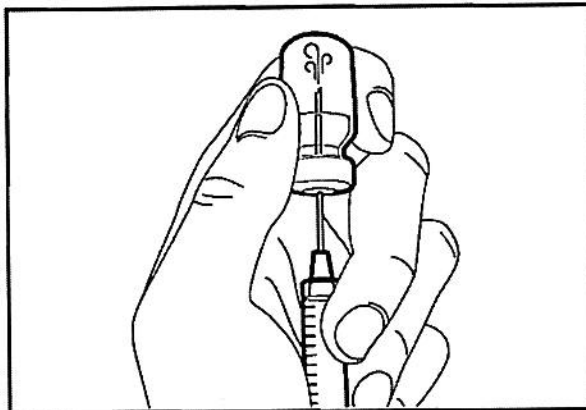
Paso 4. Inyecte aire adentro del vial



- 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.



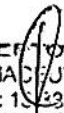
- Mantenga la aguja en el vial y colóquelo boca abajo.

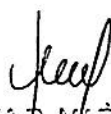


- Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el émbolo para inyectar el aire de la jeringa sobre el nivel del medicamento.
- Mantenga su dedo presionando el émbolo de la jeringa.
- No inyecte aire dentro del medicamento ya que podría generar burbujas de aire en el producto.

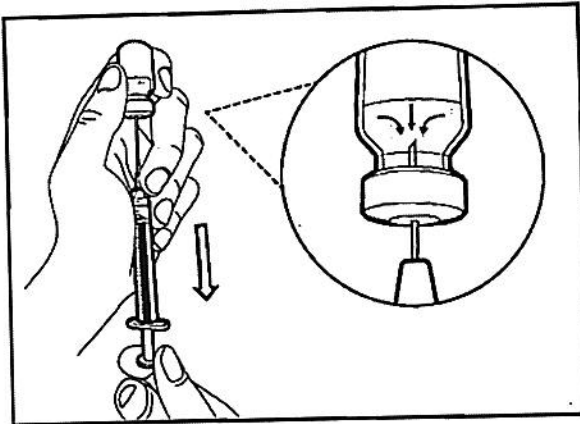
Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

18


 LUIS ALBERTO ORESTÁ
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 18.236.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA M. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 IF-2018-56289068-APP-DECBR#ANMAT

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*.

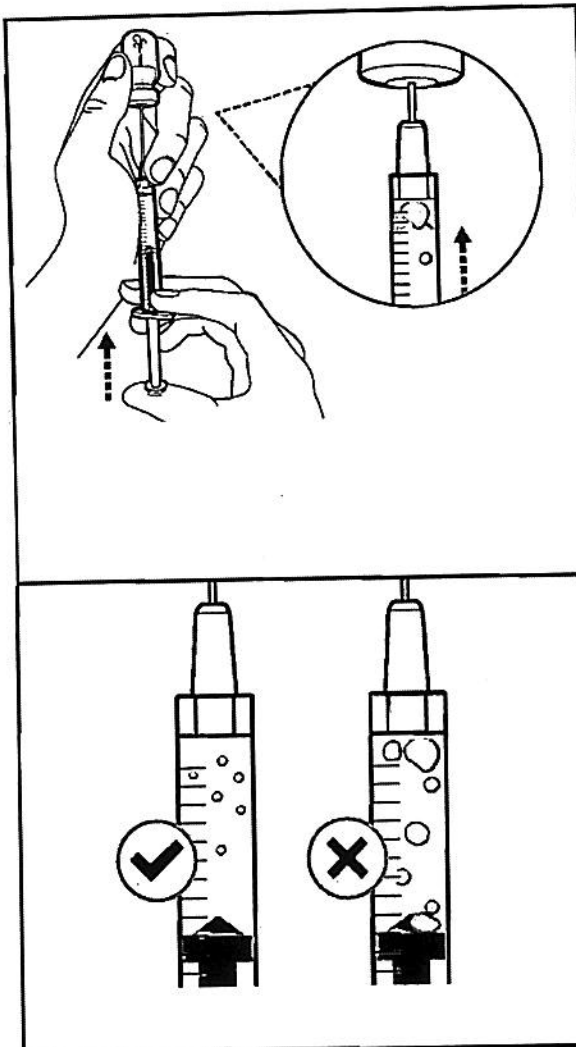
Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

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 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.

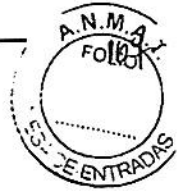
Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

20

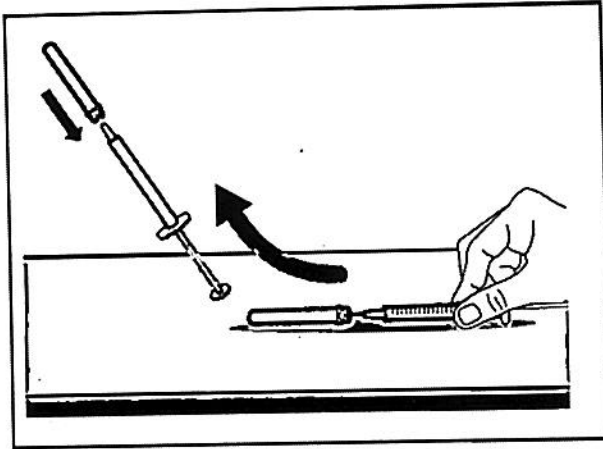
LUIS ALBERTO GRESA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 16.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.132.067
M.D. VERONICA

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

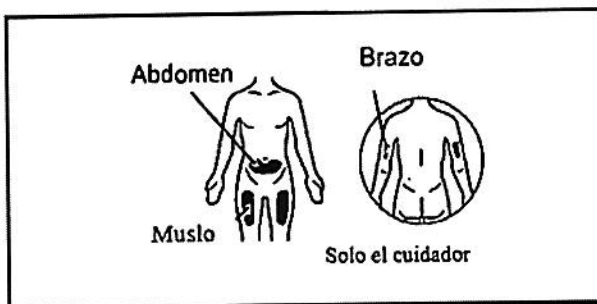


Paso 7. Vuelva a colocar el capuchón de la aguja de transferencia



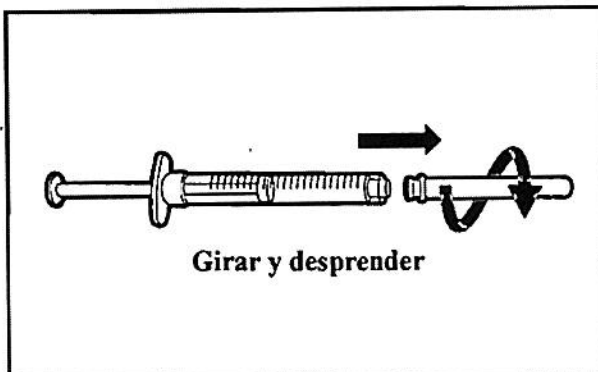
- Retire la jeringa y la aguja de transferencia del vial.
- Con una mano, deslice la aguja de transferencia dentro de su capuchón y llévela hacia arriba para cubrir la aguja.
- Una vez cubierta la aguja, presione el capuchón de la aguja de transferencia contra la jeringa para colocarlo por completo con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

Paso 8. Limpie el sitio de inyección



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

Paso 9. Quite 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 en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

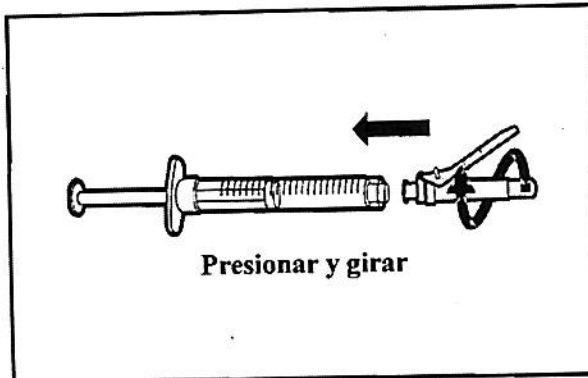
Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

21

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.385.789
DIRECTOR TECN.CO

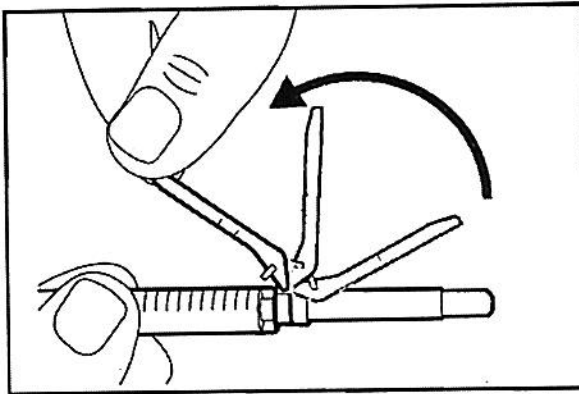
ANDREA S. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.138.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Paso 10. Coloque la aguja de inyección en la jeringa



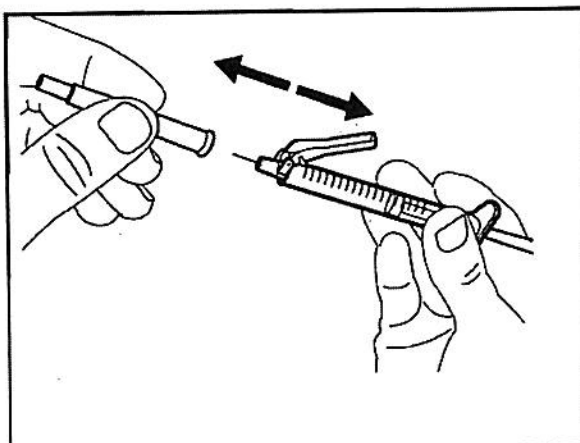
- Presione y gire la aguja de inyección en el sentido de las agujas del reloj en la jeringa hasta que quede bien colocada.

Paso 11. Mueva la protección



- Mueva la protección alejándola de la aguja y hacia el cilindro de la jeringa.

Paso 12. Retire el capuchón de la aguja de inyección



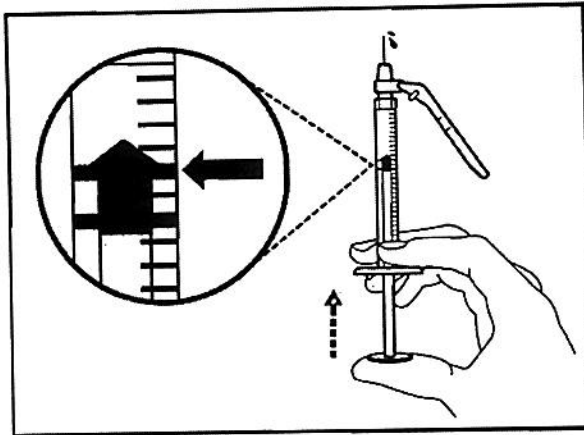
- Con cuidado, retire el capuchón de la aguja de inyección de la jeringa.
- Deseche (descarte) el capuchón en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.
- No toque la punta de la aguja ni permita que toque superficie alguna.
- Una vez que haya retirado el capuchón de la aguja de inyección, el medicamento de la jeringa debe administrarse dentro de los 5 minutos.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

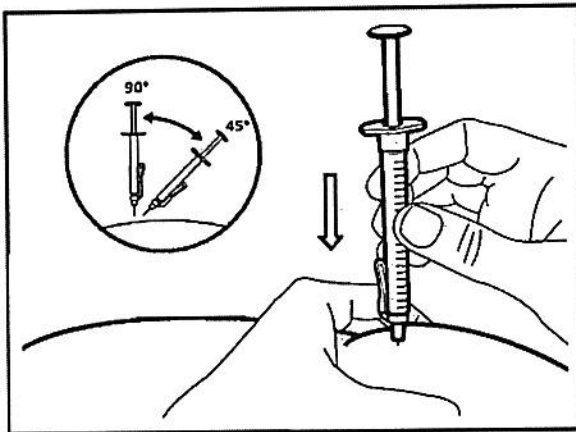
22

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.236.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-5628906-APND-DECBR#ANMAT

Paso 13. Ajuste el émbolo a la dosis prescrita


- Deslice lentamente el émbolo hasta llegar a la dosis prescrita.
- Asegúrese 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 sitio 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 sitio de inyección pellizcado.

 Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

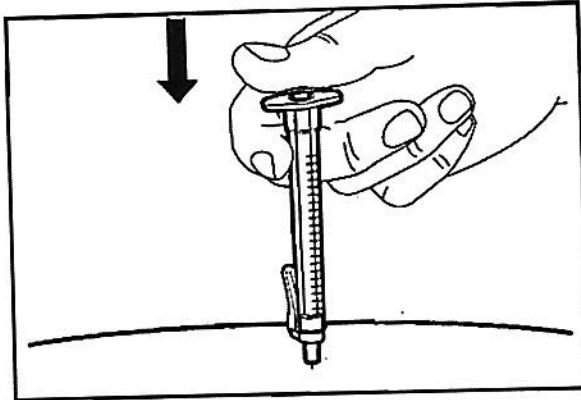
23

LUIS ALBERTO GRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I. 3.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA M. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I. 18.139.067

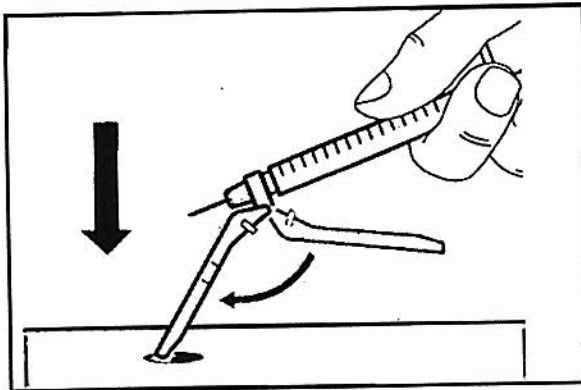
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Paso 15. Inyecte el medicamento

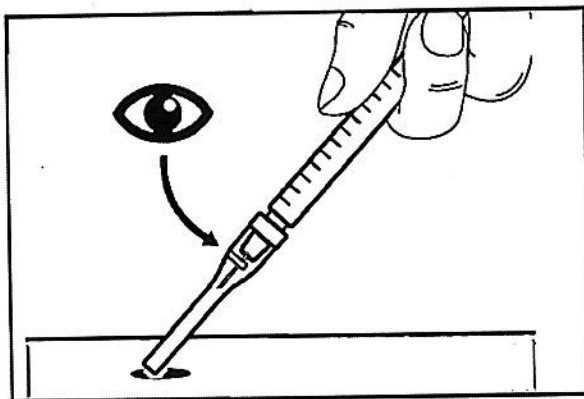


- Lentamente, inyecte todo el medicamento ejerciendo una leve presión sobre el émbolo hasta completar su trayectoria.
- Quite la aguja y la jeringa del sitio de la inyección en el mismo ángulo en que introdujo la aguja.

Paso 16. Cubra la aguja con la protección



- Mueva la protección hacia adelante, a unos 90°, alejándose del cilindro de la jeringa.
- Sosteniendo la jeringa con una mano, presione la protección 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 la protección.
- Mantenga sus dedos por detrás de la protección y lejos de la aguja en todo momento.
- No retire la aguja de inyección.

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

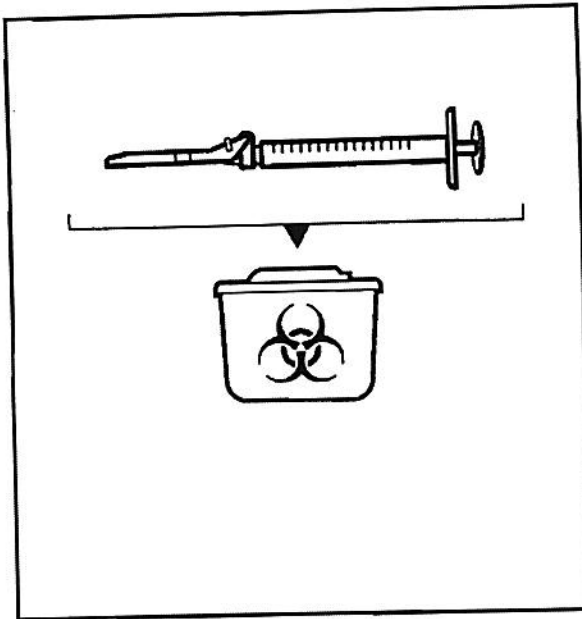
24

LUIS ALBERTO CRÉSTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 2336.789
D. DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-562890683479007
ANDREA P. MARGARIDE



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



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

Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

25

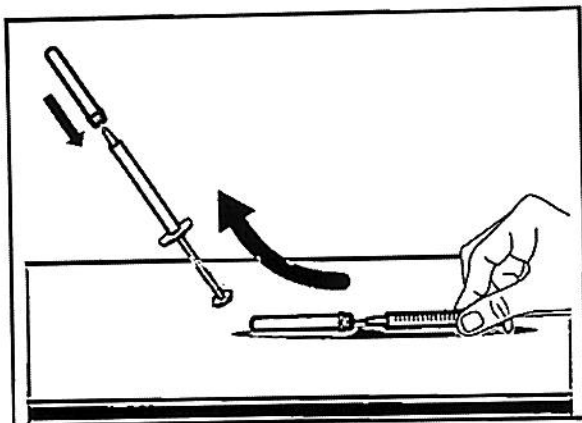
LUIS ALBERTO CRÉSTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3.336.739
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RIVERA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Cómo combinar viales

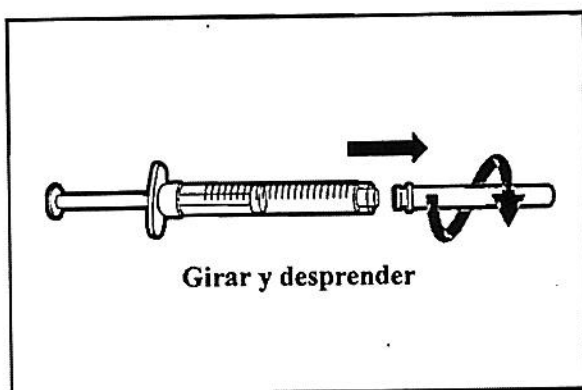
Si necesita utilizar más de 1 vial para obtener la dosis total prescrita, siga los siguientes pasos después de haber obtenido el medicamento del primer vial:

Paso A. Vuelva a colocar el capuchón de la aguja de transferencia



- Retire la jeringa y la aguja de transferencia del primer vial.
- Con una mano, deslice la aguja de transferencia dentro de su capuchón y llévela hacia arriba para cubrir la aguja.
- Una vez cubierta la aguja, presione el capuchón de la aguja de transferencia contra la jeringa para colocarlo por completo con una mano y evitar que accidentalmente se pinche con la aguja.

Paso B. Quite 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 el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

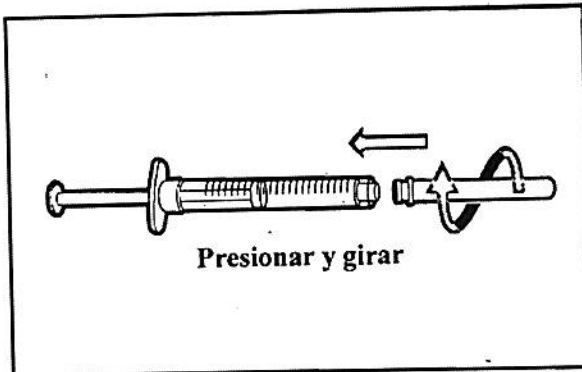
Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

26

LUIS ALBERTO CRÉSTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 515.333.867
IF-2018-00000000-APN-DECBR#ANMAT

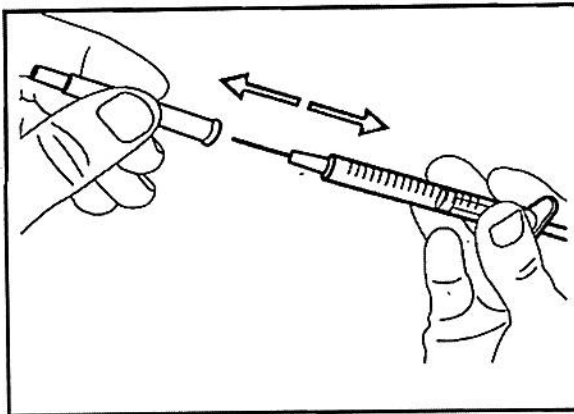
Paso C. Coloque una aguja de transferencia nueva en la jeringa



Nota: Usted debe utilizar una aguja de transferencia nueva cada vez que debe retirar medicamento de otro 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 el capuchón de la aguja de transferencia



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

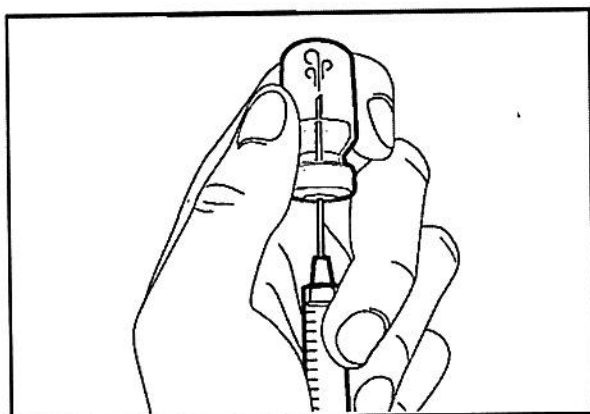
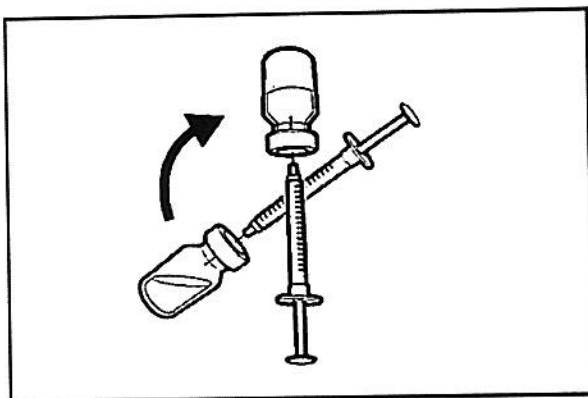
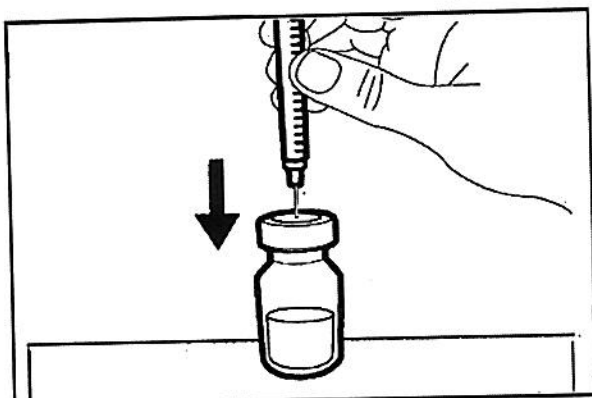
Revisión Septiembre 2017: DUPLICADO.

27

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andrea R. Margaride
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-5628968-ATA-DECBR#ANMAT

Paso E. Inyecte aire dentro del vial



- Con el vial nuevo sobre una superficie de trabajo plana, introduzca la 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 el émbolo de la jeringa.
- No inyecte aire dentro del medicamento ya que podría generar burbujas de aire en el producto.

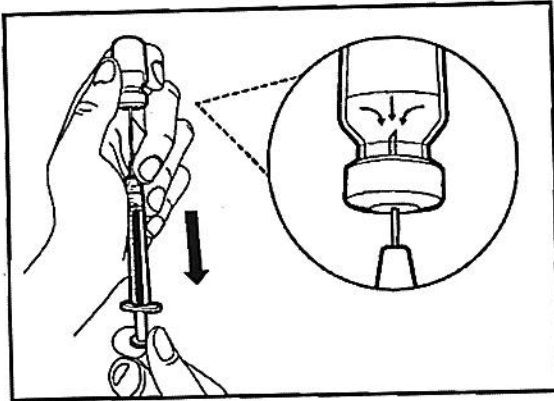
Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

28

LUIS ALBERTO ORRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andreea
ANDREEA MARGARIDE
CO-LIBRATORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289068-APP-DECBR#ANMAT

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, coloque el vial hacia abajo, en posición vertical 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 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: Septiembre 2017.

Revisión Septiembre 2017: **DUPLICADO.**

29

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-98289068-APN-DECBR#ANMAT



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 Septiembre 2017: TRIPLICADO.

1


LUIS ALBERTO ORSÉS
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 7.660.769
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
IF-2018-0628906-DAPNÉDEC/BR#ANMAT
D.N.I.: 8.139.057
APODERADA



Para qué se utiliza Hemlibra

Hemlibra es un medicamento que puede ser utilizado por todos los grupos de edad. Se utiliza para tratar a las personas:

- que tienen hemofilia A (enfermedad hemorrágica con la que las personas pueden nacer), que es causada por la deficiencia total o parcial de un factor de la coagulación sanguínea (factor VIII) que evita que la sangre se coagule normalmente
- que también han desarrollado "inhibidores del factor VIII". Estos inhibidores neutralizan el factor VIII de reemplazo cuando se infunde en las venas.

Este medicamento se utiliza como profilaxis para prevenir el sangrado o reducir el número de episodios hemorrágicos en personas con esta afección. Este medicamento no debe usarse como un tratamiento "bajo demanda".

Cómo actúa Hemlibra

El factor VIII es un factor de coagulación de la sangre que ayuda al cuerpo a formar coágulos y detener el sangrado al unirse a otros factores de coagulación. Cuando las personas tienen hemofilia A, el factor VIII está ausente o no funciona correctamente. Hemlibra funciona como el factor VIII, al unirse a los mismos factores de coagulación que el factor VIII, que ayuda a la sangre a coagular.

Hemlibra se inyecta debajo de la piel (subcutáneamente) y está presente en la sangre a niveles estables cuando se usa según lo prescrito.

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*).

Consulte con su médico si tiene dudas.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

2

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 4336.739
DIRECTOR MEDICO

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.057
IF-2018-5628063-APN-DECBR#ANMAT

Precauciones y advertencias

Antes de comenzar a usar Hemlibra, es muy importante que hable con su médico acerca de cuándo y cómo usar "agentes bypaseantes" mientras recibe Hemlibra, ya que esto puede no ser como antes. Algunos ejemplos de agentes bypaseantes incluyen "concentrado de complejo de protrombina activado" (CCPa también llamado FELBA) y "FVIIa recombinante" (rFVIIa también llamado Novoseven).

Hemlibra puede causar las siguientes reacciones adversas serias cuando se usa junto con CCPa:

- **Microangiopatía trombótica (MAT).** Se trata de una condición que involucra lesiones y coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos pequeños, que pueden causar daño a los riñones u otros órganos. Las señales o síntomas de MAT pueden incluir confusión, debilidad, hinchazón de brazos y piernas, color amarillento en piel y ojos, dolor vago en el abdomen o la espalda, náuseas, vómitos, malestar o reducción en la producción de orina. Llame de inmediato a su médico si sufre alguno de estos signos o síntomas.
- **Coágulos (eventos tromboembólicos o trombóticos).** Se pueden formar coágulos sanguíneos en una vena. Los signos y síntomas de los coágulos sanguíneos ocurridos en un brazo o una pierna incluyen hinchazón, calor, dolor o enrojecimiento. Si los coágulos sanguíneos se desplazan a los pulmones, pueden asociarse con falta de aire, dificultad para respirar o respiración anormal, dolor de pecho, opresión en el pecho, pulso rápido, tos con sangre o sensación de debilidad. Los coágulos sanguíneos ocurridos en la cabeza pueden causar dolor de cabeza, entumecimiento en el rostro, dolor o hinchazón de los ojos o visión reducida. Llame de inmediato a su médico si sufre alguno de estos signos o síntomas.

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 bypaseante mientras recibe Hemlibra**
 - **Antes de comenzar a usar Hemlibra, hable con su médico y siga cuidadosamente sus instrucciones sobre el momento de usar un agente bypaseante, y la dosis y la frecuencia que usted debería seguir.** Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de la sangre. Por lo tanto, la dosis del agente bypaseante requerida puede ser menor que la dosis empleada antes de empezar el tratamiento profiláctico con Hemlibra.
 - **Evite usar CCPa, a menos que no haya otras opciones de tratamiento disponibles.** Sin embargo, si es necesario usar CCPa, hable con su médico en caso de que considere que necesita más de 50 U/kg de CCPa total. Para más información acerca del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra, vea "*Tenga en cuenta las reacciones adversas potencialmente graves con el uso de CCPa mientras recibe Hemlibra*".

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

3

LUIS ALBERTO ORRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 5.356.769
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARITE
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT



Análisis de laboratorio

Informe a su médico si está usando Hemlibra antes de realizarse pruebas de laboratorio que miden qué tan bien se coagula su sangre. Esto se debe a que la presencia de Hemlibra en la sangre puede interferir con alguno de estos análisis de laboratorio y puede causar un resultado erróneo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- Si está embarazada o amamantando, cree que puede estar embarazada o planea tener un bebé, consulte con su médico antes de usar este medicamento. Su médico considerará el beneficio de tomar Hemlibra contra el riesgo para su bebé.
- Debe usar un método anticonceptivo efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con Hemlibra y durante 6 meses después de su última inyección de Hemlibra.

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO SE ADMINISTRA HEMLIBRA

Un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia lo iniciará en el tratamiento con Hemlibra. Siempre use este medicamento exactamente como su médico le haya indicado. Si tiene alguna duda, consulte con su médico nuevamente.

Llevar un registro

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

Dosis y frecuencia de administración

- **Semanas 1 a 4:** La dosis es de 3 miligramos por cada 1 kilogramo que pesa, se inyecta una vez por semana.
- **Semana 5 y siguientes:** La dosis es de 1,5 miligramos por cada 1 kilogramo que pesa, se inyecta una vez por semana.

La dosis de Hemlibra depende de su peso y su médico debe indicarle cuánto inyectar.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO**

4

LUIS ALFONSO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 13.336.769
DIRECCIÓN TÉCNICA

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 8.138.057
IF-2018-56289068-ARBA#ECBR#ANMAT

Cómo debo usar Hemlibra

Vea las "Instrucciones de uso" detalladas a continuación como parte de esta Información para el paciente, para obtener información sobre cómo preparar e inyectar una dosis de Hemlibra.

- Hemlibra se administra en forma de inyección bajo la piel (inyección subcutánea).
- Su médico o un profesional de la salud le mostrará 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.
- **No inyecte** Hemlibra en una vena o músculo. Para insertar correctamente la aguja debajo de la piel, pellizque un pliegue de piel suelta en el sitio de inyección limpio con la mano libre. Pellizcar la piel es importante 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 sobre esto.
- Antes de usar el medicamento, compruebe si hay partículas o decoloración en la solución. La solución debe ser incolora a levemente amarilla. No la use si observa partículas o si el producto presenta decoloración.

Dónde inyectar Hemlibra

- Su médico le mostrará a usted y/o a su cuidador cuáles son las áreas del cuerpo que deben ser inyectadas con Hemlibra.
- Los sitios recomendados para ser aplicada la inyección por usted o un cuidador son: la parte frontal de la cintura (parte inferior del abdomen) o la parte superior de las piernas (muslos). El cuidador también puede administrarle 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, utilizando uno de los lugares recomendados (frente de la cintura, la zona superior externa de los brazos o la parte frontal de los muslos).
- No administre inyecciones en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida o dura.
- Cuando se usa Hemlibra, se deben administrar otros medicamentos inyectados bajo la piel en un área diferente a la utilizada para aplicar Hemlibra.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO.**

5

LUIS ALBERTO GÓMEZ
FARMACÉUTICO
D.N.I. 13.953.739
DIRECCIÓN LOCAL

ANDREA MARGARITE
CC. 13.907.734 TÉCNICA
IF-2018-56289068-BMBN-DE-ECBR#ANMAT
DIRECCIÓN

Uso de jeringas y agujas

- Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para extraer la solución de Hemlibra del vial en la jeringa e inyectarla debajo de la piel.
- No se proporcionan jeringas, agujas de transferencia y agujas de inyección en el envase del producto. Para obtener más información, *vea las "Instrucciones de uso"*.
- Asegúrese de usar una nueva aguja de 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 (para las dosis recomendadas, *ver "Dosis y frecuencia de administración"*).

- Si un niño quiere autoinyectarse el medicamento, el médico, los padres o el cuidador del niño deben acordar si es apropiado que lo haga. No se recomienda la autoadministración en niños menores de 7 años de edad.

Si recibe 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 su inyección semanal programada, inyecte la dosis omitida tan pronto como sea posible antes del día de la siguiente dosis programada. Luego, continúe inyectando el medicamento una vez por semana según su cronograma habitual. No inyecte una dosis doble para compensar una dosis olvidada.
- Si no está seguro de qué hacer, consulte con su médico.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO.**

6

LUIS ALBERTO GINESTA
FARMACEUTICO
D.N.M.: 18.513.769
DIRECTOR TECNICO


ANDREA M. ROGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.M.: 18.139.967
IF-2018-56289083-18-12-18-DECBR#ANMAT

Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra

No deje de usar Hemlibra sin consultar con su médico. No suspenda la administración de Hemlibra, ya que no estará protegido contra el sangrado.

Si tiene otras dudas acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Hemlibra puede causar reacciones adversas serias:

- Véase “**Qué necesita saber antes de recibir tratamiento con Hemlibra**”

Reacciones adversas al usar Hemlibra

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

- Una reacción en el sitio de inyección (enrojecimiento, picazón, dolor).
- Dolor de cabeza.

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

- Fiebre.
- Dolor en las articulaciones.
- Dolores musculares.
- Diarrea.
- Microangiopatía trombótica.

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

- Coágulo de sangre en una vena detrás de su ojo (trombosis del seno cavernoso).
- Daño severo del tejido de la piel (necrosis de la piel).
- Coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel (tromboflebitis superficial).

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.

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.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO.**

7

LUIS ALBERTO GONZALEZ
FARMACEUTICO
D.N.M.: 18.838.789
DIRECTOR CLINICO

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.M.: 18.138.057
IF-2018-5628
E.C.B.R.#ANMAT

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.

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

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

Después del almacenamiento a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden ser devueltos al refrigerador. El tiempo acumulativo de almacenamiento a temperatura ambiente no debe exceder los 7 días.

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

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.

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.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

8

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.M.: 1336.750
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2018-56289068-APR-DEC-18-DE-18
ANMAT



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.

Lo que se necesita para la administración de Hemlibra y no está contenido en este paquete

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para retirar la solución de Hemlibra del vial a una jeringa e inyectarla debajo de la piel (*ver la Sección 7 de las Instrucciones de uso*).

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO.**

9

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 1336.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andrea
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.159.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

INSTRUCCIONES DE USO
Hemlibra® Solución para inyección subcutánea
Vial de dosis única

Asegúrese de leer, comprender 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 de importancia:

- No se administre la inyección ni la administre a otra persona a menos que su profesional de la salud le haya indicado 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 para asegurarse que tiene la(s) concentración(es) necesaria(s) para administrar la dosis que le recetó su profesional de la salud. Dependiendo de la dosis, usted puede necesitar más de 1 vial para administrar la dosis total prescrita.
- Verifique la fecha de vencimiento en la caja y en la etiqueta del vial. No lo utilice si ya pasó la fecha de vencimiento.
- Solo utilice el vial 1 sola vez. Después de inyectar la dosis, descarte (deseche) todo resto de Hemlibra que haya quedado en el vial y que no haya utilizado. No guarde el medicamento no utilizado en el vial para su uso posterior.
- Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección que le haya indicado su profesional de la salud.
- Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección una sola vez. Descarte (deseche) toda jeringa y aguja que haya utilizado.
- Si la dosis que le indicaron es de más de 2 ml, deberá administrar más de una (1) inyección subcutánea de Hemlibra; comuníquese con su profesional de la salud para que le brinde las instrucciones de inyección correctas.
- No administre la inyección del medicamento de manera intravenosa.

Cómo conservar los viales de Hemlibra, las agujas y las jeringas:

- Guarde 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 antes de preparar la inyección.
- Una vez retirado del refrigerador, es posible mantener un vial que no esté abierto a temperatura ambiente (debajo de 30°C) por un período de hasta 7 días. Después de conservar los viales que no estén abiertos a temperatura ambiente pueden volver al refrigerador. El tiempo de conservación acumulativo a temperatura ambiente no debe superar los 7 días.
- Mantenga la aguja de transferencia, la aguja de inyección y la jeringa secas.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

10

LUIS ALBERTO GONZALEZ
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDA
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Como inspeccionar el medicamento y sus suministros

- Reúna todos los suministros enumerados a continuación para preparar y administrar la inyección.
- **Compruebe** la fecha de vencimiento en la caja, en la etiqueta del vial y en los suministros enumerados a continuación. No los utilice si se ha pasado la fecha de vencimiento.

No utilice el vial si:

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

LA CAJA CONTIENE:



- Vial que contiene el medicamento
- Instrucciones de uso

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

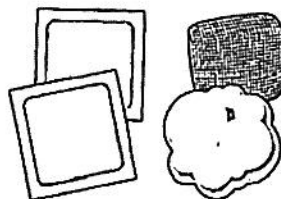
11

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.036.769
DIRECTOR TÉCNICO

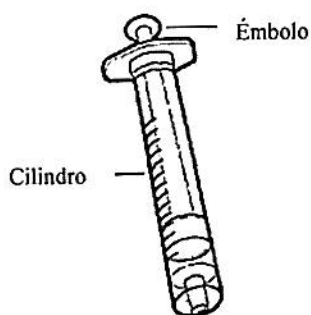
ANDREA MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

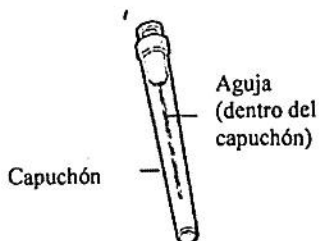
LA CAJA NO CONTIENE:



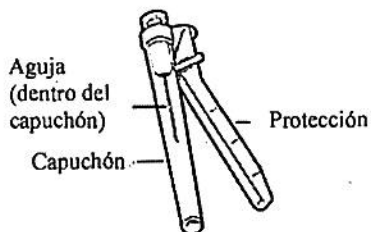
- Toallitas con alcohol
Nota: Si necesitara utilizar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe utilizar una toallita con alcohol nueva con cada vial.
- Gasa
- Bola de algodón



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



- Aguja de transferencia de 18G
Nota: Si necesitara utilizar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe utilizar una aguja de transferencia nueva con cada vial. No utilice la aguja de transferencia para inyectar el medicamento.



- Aguja de inyección 26G con protección
No utilice la aguja de inyección para retirar el medicamento del vial.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

12

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.759
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT



- Contenedor para la eliminación de elementos 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.

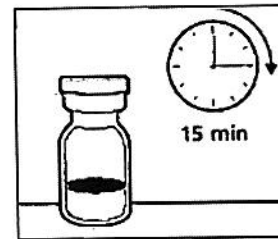


Figura A

Cómo seleccionar y preparar el sitio de inyección:

- Limpie el área del sitio 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.

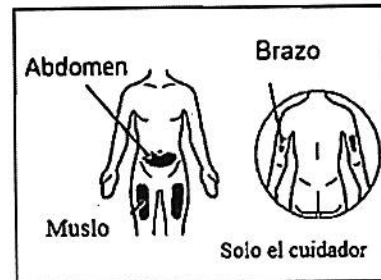


Figura B

Usted puede utilizar su:

- Muslo (delantero y medio).
- Área del estómago (abdomen), no administrar a menos de 5 cm alrededor del ombligo.
- El área externa del brazo (solo si el cuidador administra la inyección).
- Usted debe utilizar un sitio diferente cada vez que deba administrarse una inyección, al menos a 2,5 cm del área en la que usted administró 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.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

13

LUIS ALBERTO GONZALEZ
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.339.769
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.957
IF-2018-56289-SECRETARÍA DE ENFERMERÍA



Cómo preparar la jeringa para la inyección

- No toque las agujas expuestas ni las coloque sobre una superficie una vez retirado su capuchón.
- Una vez que ha cargado la jeringa con el medicamento, debe utilizarla de inmediato.
- Una vez que haya retirado el capuchón de la aguja de inyección, el medicamento de la jeringa debe administrarse de manera subcutánea dentro de los 5 minutos. No utilice la jeringa si toca cualquier superficie.
- Descarte (deseche) todo vial, aguja, tapa de vial/capuchón de aguja de inyección y jeringa utilizada en el contenedor para elementos cortopunzantes/a prueba de perforación.

Información importante después de la inyección

- No frote el sitio de la inyección después de administrarla.
- Si observa gotas de sangre en el sitio de la inyección, puede presionar una bola de algodón estéril o gasa sobre el sitio de la inyección durante al menos 10 segundos hasta que deje de sangrar.
- Si usted presenta un hematoma (una pequeña área de sangrado debajo de la piel), puede aplicar una bolsa de hielo generando una leve presión sobre el sitio. Si el sangrado no se detiene, por favor, comuníquese con su profesional de la salud.

Cómo desechar el medicamento y los suministros

Importante: Siempre mantenga el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

- Coloque las agujas y jeringas usadas de inmediato en un contenedor para eliminar elementos cortopunzantes, una vez utilizadas. No descarte (deseche) ninguna aguja ni jeringa suelta en su bote de basura.
- Si no cuenta con un contenedor para eliminar elementos cortopunzantes, podrá utilizar un contenedor doméstico:
 - Fabricado de plástico resistente a tareas pesadas.
 - Que pueda cerrarse con una tapa hermética, resistente a la perforación, sin la posibilidad de que los elementos cortopunzantes puedan salir del contenedor.
 - En posición vertical y que sea estable durante su uso.
 - Sea resistente a las pérdidas.
 - Esté correctamente etiquetado para advertir que contiene desechos peligrosos.
- Cuando su contenedor para eliminar elementos cortopunzantes esté casi completo, deberá seguir la normativa local.
- No deseche (descarte) ningún contenedor para eliminar elementos cortopunzantes usados en el bote de basura de su casa a menos que las guías generales de su comunidad lo permitan. No recicle el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes usados.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO.**

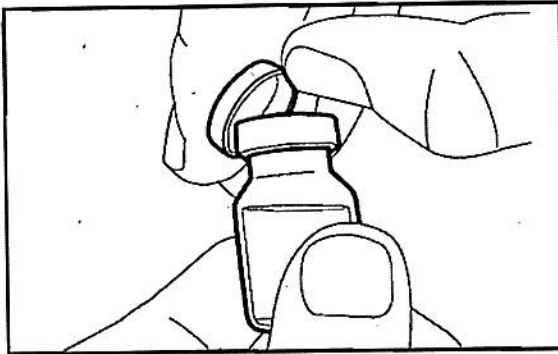
14

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.235.789
DIRECTOR TÉCNICO

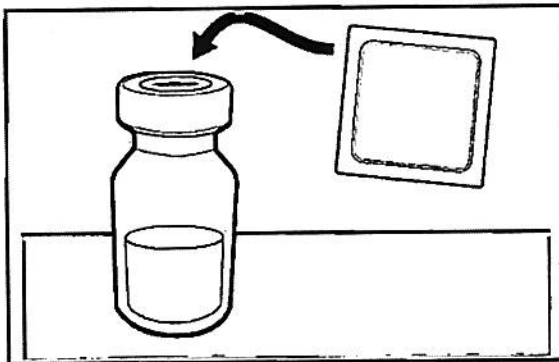
ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067

IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

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



- Retire la tapa del (de los) vial(es).



- Limpie la parte superior del tapón del(de los) vial(es) con una toallita con alcohol.
- Deseche (descarte) la(las) tapa(s) del vial en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

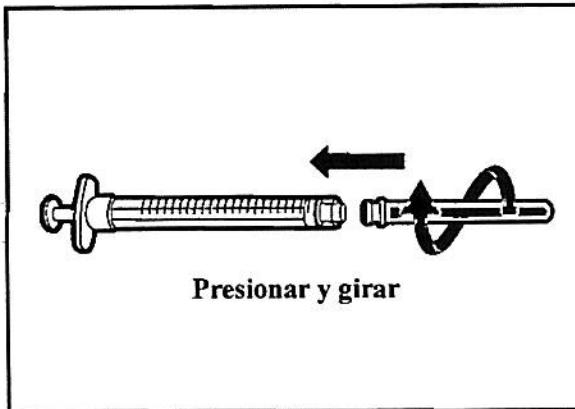
Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

15

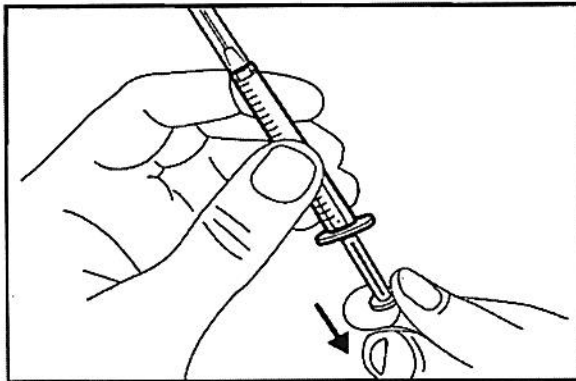
LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 1.336.769
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
IF-2018-56287068-APN-DECBR#ANMAT

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 en la jeringa hasta que quede bien colocada.



- Lentamente, lleve el émbolo hacia atrás e introduzca el aire en la jeringa; la misma cantidad que la dosis que le han prescrito.

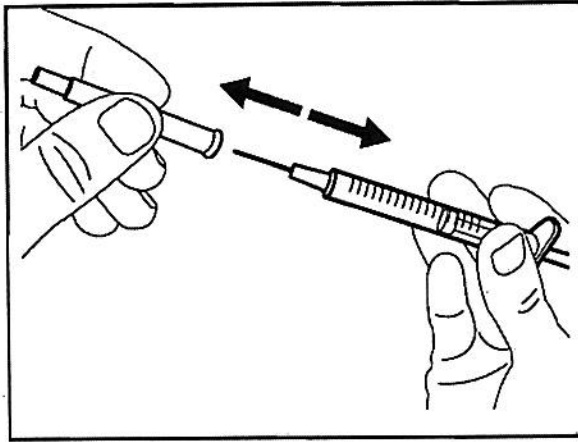
Revisión Septiembre 2017: **TRIPPLICADO.**

16

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 336.769
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MANGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 3.139.067
IF-2018-56289068-ECBR#ANMAT

Paso 3. Retire el capuchón de la aguja de transferencia



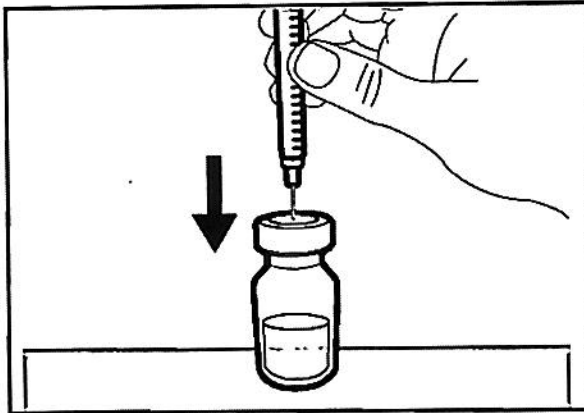
- Sostenga la jeringa por su cilindro con la aguja de transferencia hacia arriba.
- Con cuidado, retire el capuchón de la aguja de transferencia en forma recta y alejándolo de su cilindro. No deseche el capuchón. Coloque el capuchón de la aguja de transferencia sobre una superficie plana. Necesitará volver a colocar el capuchón de la aguja de transferencia después de transferir el medicamento.
- No toque la punta de la aguja ni la coloque sobre una superficie una vez retirado su capuchón.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

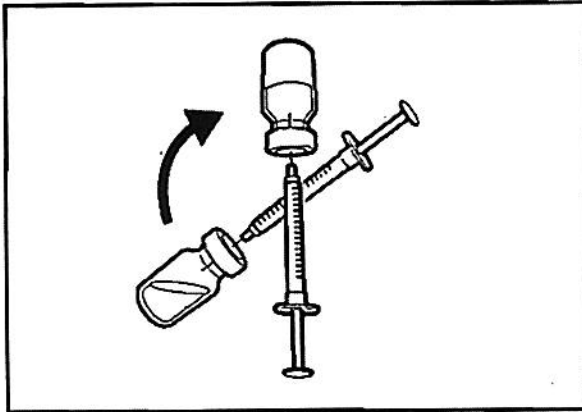
17

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 13.336.759
DIRECTOR TÉCNICO

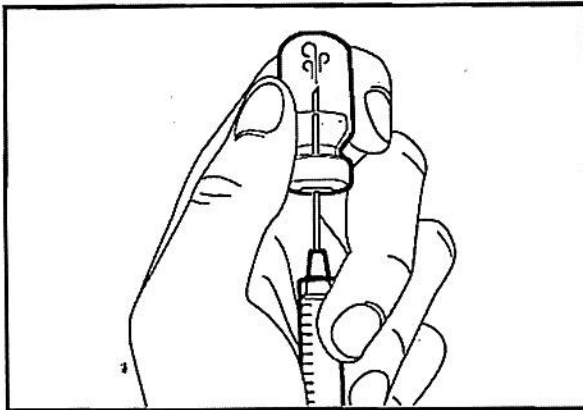
ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
IF-2018-56289068-ANMAT

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.
- 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.

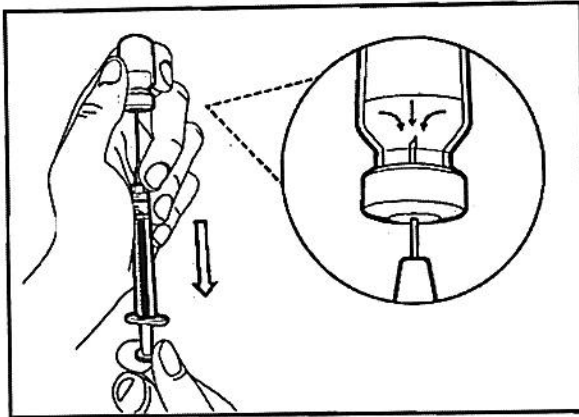
Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

18

LUIS ALVARO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.331.789
DIRECTOR MÉDICO

Andreea
ANDREEA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-58487068-APN-DECBR#ANMAT
D.N.I.: 8.139.067
ADDERADA

Paso 5. Transfiera el medicamento a la jeringa



- Deslice la punta de la aguja hacia abajo de modo que quede dentro del medicamento.
- Lentamente llevé 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*.

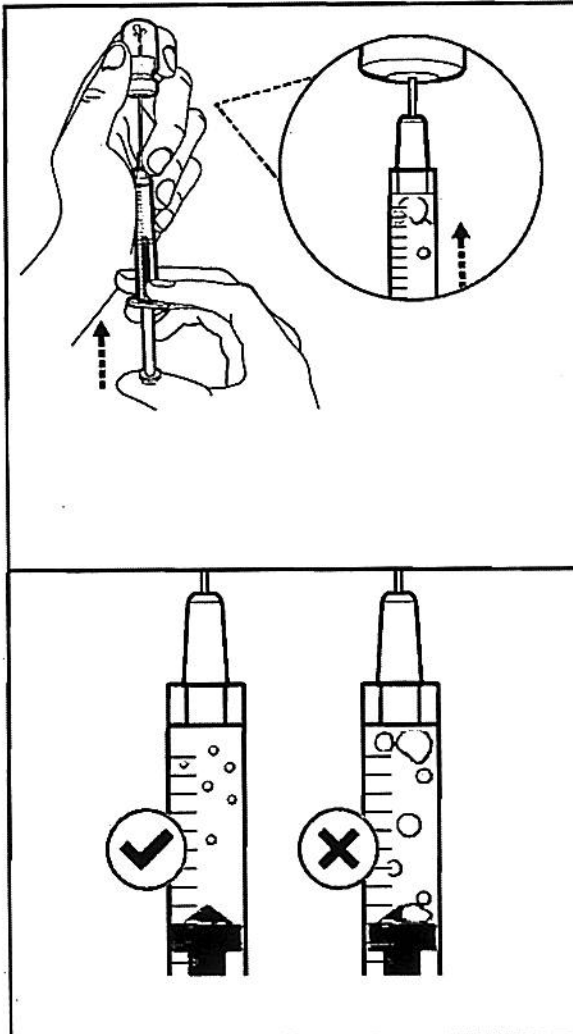
Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

19

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.43.763
DIRECTOR GENERAL

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-5628006-3A39087-ECBR#ANMAT
AFB/ERADA

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 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.

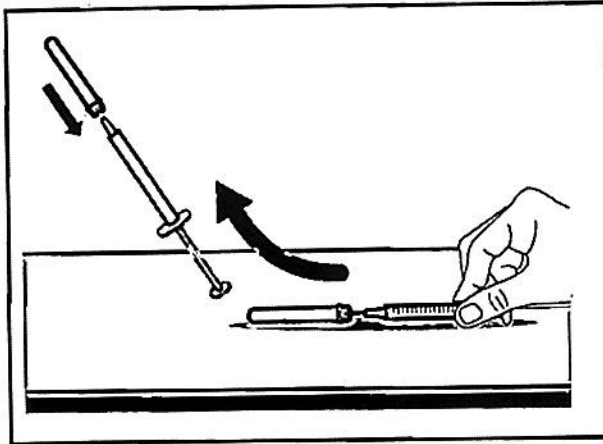
Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

20

LILIO ALBERTA BUSTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.159
DIRECTOR TECNICO

Andree
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 3.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Paso 7. Vuelva a colocar el capuchón de la aguja de transferencia



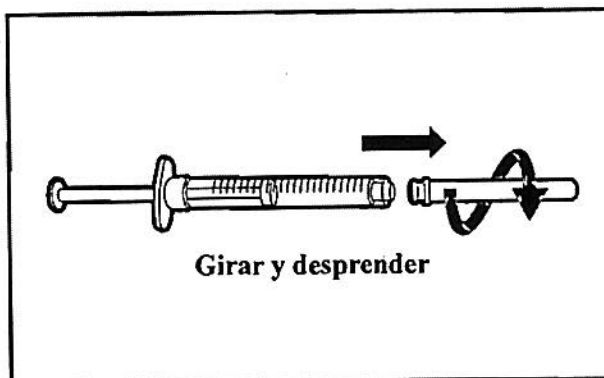
- Retire la jeringa y la aguja de transferencia del vial.
- Con una mano, deslice la aguja de transferencia dentro de su capuchón y llévela hacia arriba para cubrir la aguja.
- Una vez cubierta la aguja, presione el capuchón de la aguja de transferencia contra la jeringa para colocarlo por completo con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

Paso 8. Limpie el sitio de inyección



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

Paso 9. Quite 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 en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

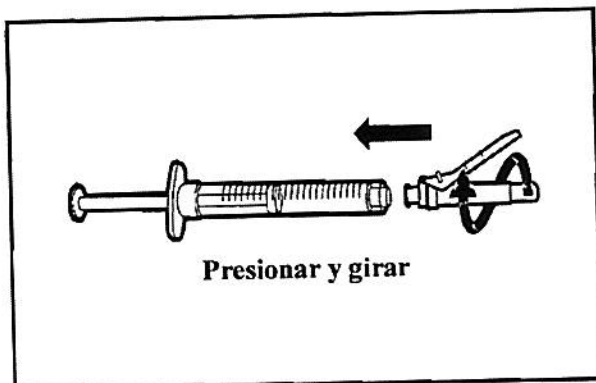
Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

21

LUIS ALBERTO RESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.331.759
DIRECTOR TECNICO

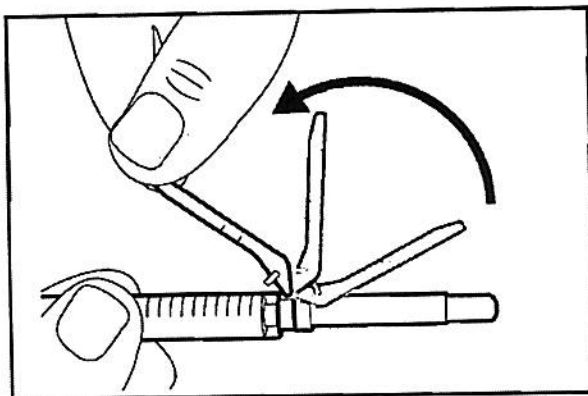
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.057
IF-2018-56289068-APN-D-DECBR#ANMAT

Paso 10. Coloque la aguja de inyección en la jeringa



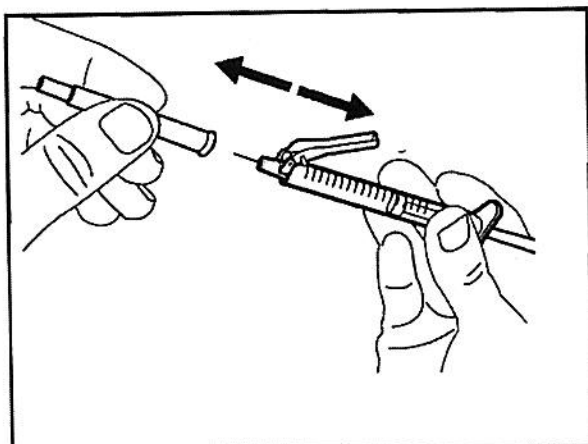
- Presione y gire la aguja de inyección en el sentido de las agujas del reloj en la jeringa hasta que quede bien colocada.

Paso 11. Mueva la protección



- Mueva la protección alejándola de la aguja y hacia el cilindro de la jeringa.

Paso 12. Retire el capuchón de la aguja de inyección



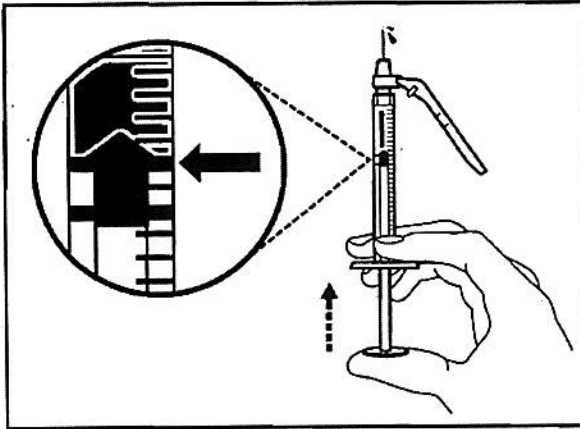
- Con cuidado, retire el capuchón de la aguja de inyección de la jeringa.
- Deseche (descarte) el capuchón en el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.
- No toque la punta de la aguja ni permita que toque superficie alguna.
- Una vez que haya retirado el capuchón de la aguja de inyección, el medicamento de la jeringa debe administrarse dentro de los 5 minutos.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

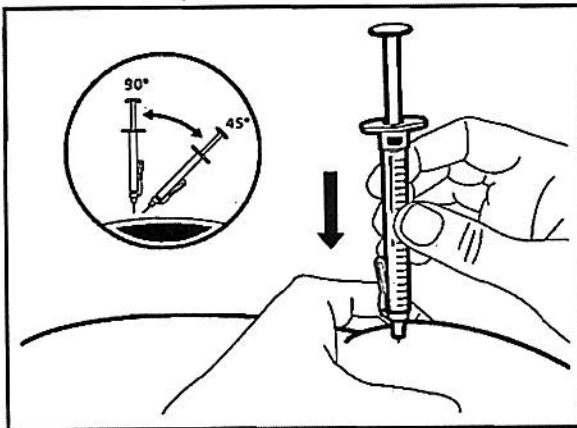
22

LUIS ALBERTO GONZÁLEZ
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.333.769
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA M. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

Paso 13. Ajuste el émbolo a la dosis prescrita

- Deslice lentamente el émbolo hasta llegar a la dosis prescrita.
- Asegúrese 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)

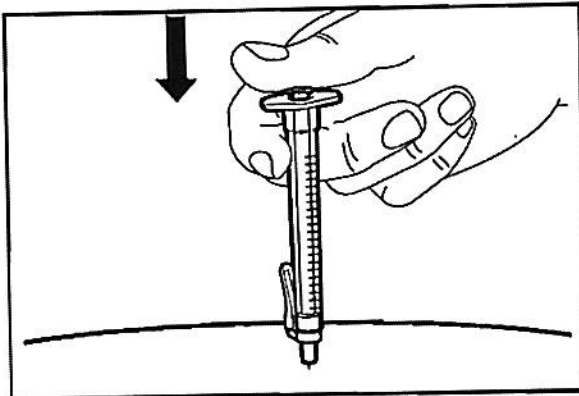
- Pellizque el sitio seleccionado para la inyección e introduzca la aguja por completo en un ángulo de 45° a 90° con un movimiento rápido y firme. No sostenga ni presione el émbolo mientras introduce la aguja.
- Mantenga la posición de la jeringa y libere el sitio de inyección pellizcado.

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

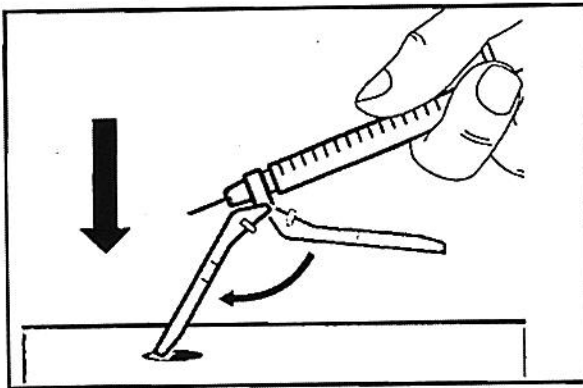
23

LUIS ALEJANDRO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.339.789
DIRECTOR TÉCNICO

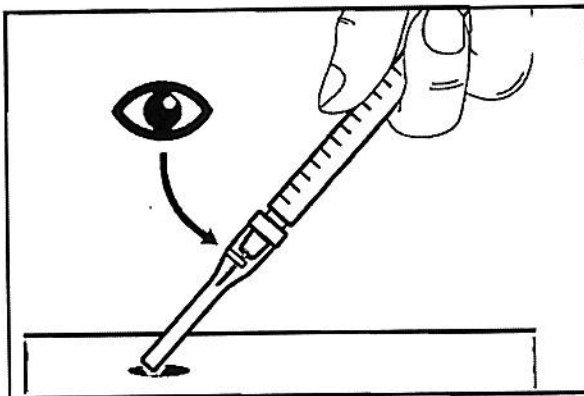
ANDREA R. ARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56289068-ANMAT

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 sitio de la inyección en el mismo ángulo en que introdujo la aguja.

Paso 16. Cubra la aguja con la protección

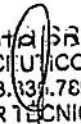
- Mueva la protección hacia adelante, a unos 90°, alejándose del cilindro de la jeringa.
- Sosteniendo la jeringa con una mano, presione la protección hacia abajo contra una superficie plana con un movimiento rápido y firme hasta escuchar un "clic".




- Si no escucha un "clic", verifique si la aguja se encuentra completamente cubierta por la protección.
- Mantenga sus dedos por detrás de la protección y lejos de la aguja en todo momento.
- No retire la aguja de inyección.

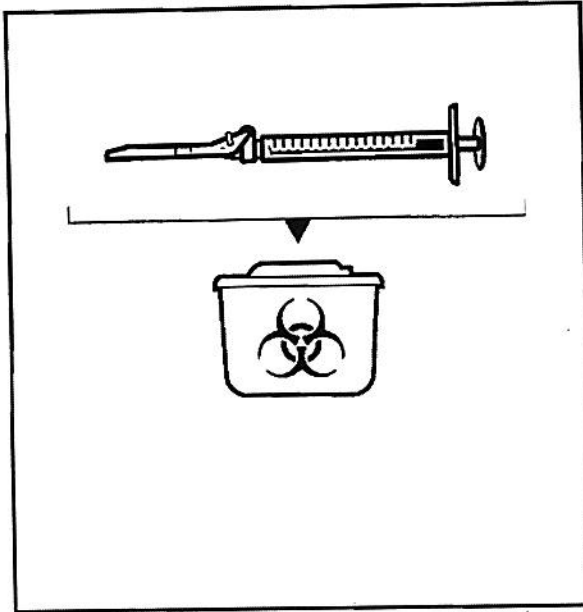
Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

24


 LUIS ALBERTO BRESTA
 FARMACIUTICO
 D.N.I.: 13.134.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA F. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 IF-2018-56289068-AFN-DECBR#ANMAT

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



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

Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

25

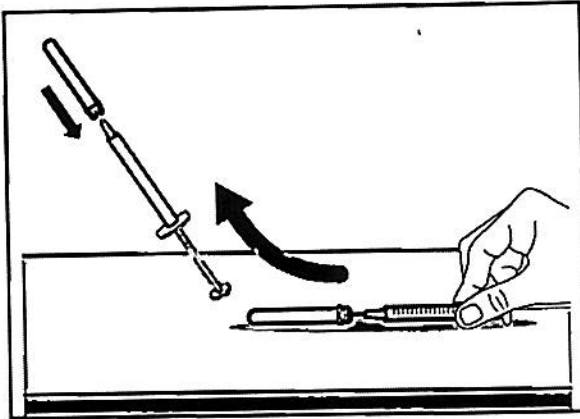
LUIS ALBERTO GARCÍA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. M. GARCÍA DE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-56289018/18-07
RECIBO#ANMAT

Cómo combinar viales

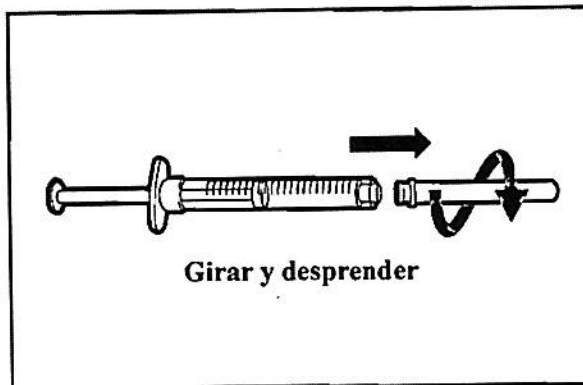
Si necesita utilizar más de 1 vial para obtener la dosis total prescrita, siga los siguientes pasos después de haber obtenido el medicamento del primer vial:

Paso A. Vuelva a colocar el capuchón de la aguja de transferencia



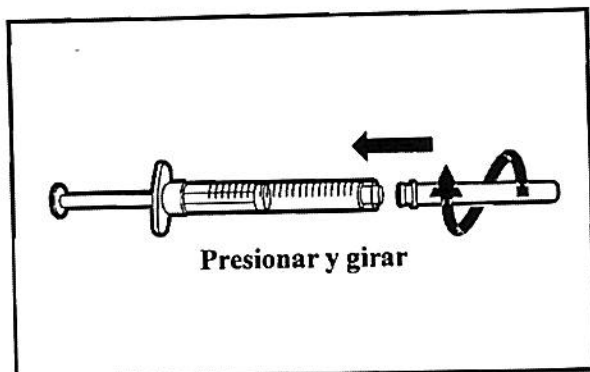
- Retire la jeringa y la aguja de transferencia del primer vial.
- Con una mano, deslice la aguja de transferencia dentro de su capuchón y llévela hacia arriba para cubrir la aguja.
- Una vez cubierta la aguja, presione el capuchón de la aguja de transferencia contra la jeringa para colocarlo por completo con una mano y evitar que accidentalmente se pinche con la aguja.

Paso B. Quite 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 el contenedor para eliminar elementos cortopunzantes.

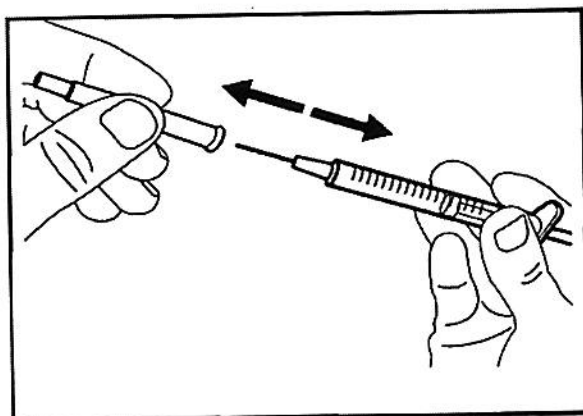
Paso C. Coloque una aguja de transferencia nueva en la jeringa



Nota: Usted debe utilizar una aguja de transferencia nueva cada vez que debe retirar medicamento de otro 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 el capuchón de la aguja de transferencia



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

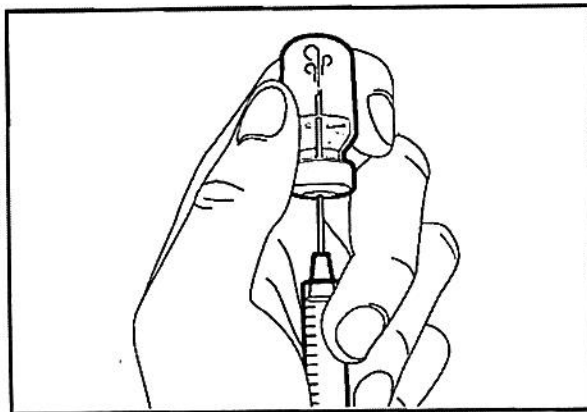
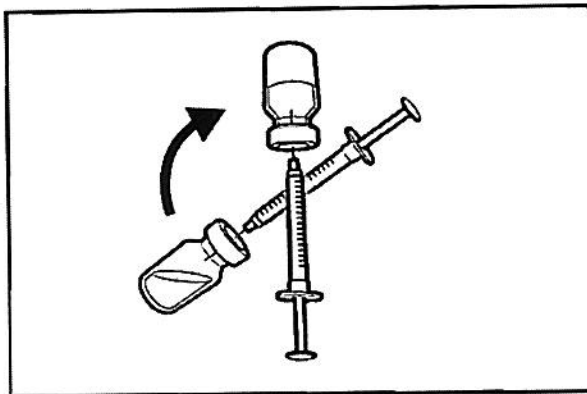
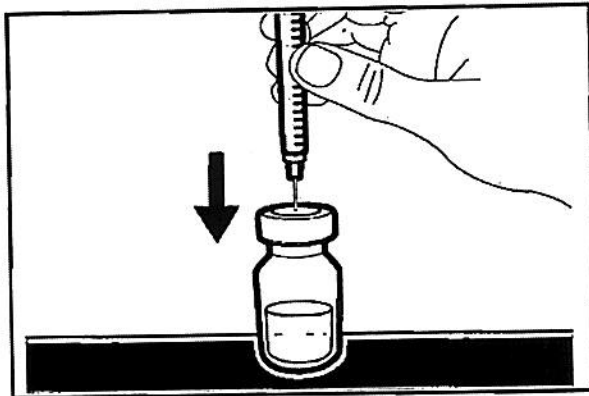
Revisión Septiembre 2017: **TRIPPLICADO.**

27

LUIS ALBERTO BARRERA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.326.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andrea R. Maf. Garide
ANDREA R. MAF. GARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.138.067
IF-2018-30288-APN-DECBR#ANMAT

Paso E. Inyecte aire dentro del vial



- Con el vial nuevo sobre una superficie de trabajo plana, introduzca la 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 el émbolo de la jeringa.
- No inyecte aire dentro del medicamento ya que podría generar burbujas de aire en el producto.

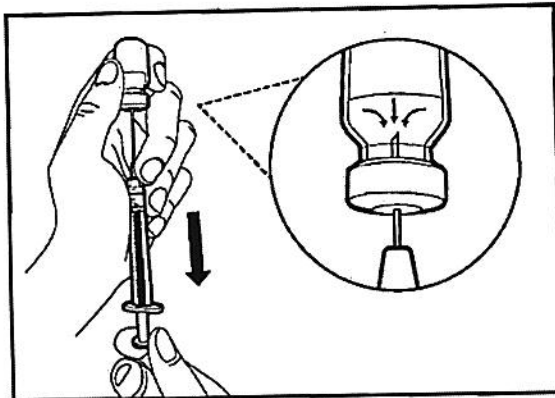
Revisión Septiembre 2017: TRIPLICADO.

28

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 17.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. M. GARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-56289/833A-DN-DECBR#ANMAT

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, coloque el vial hacia abajo, en posición vertical 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 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: Septiembre 2017.

Revisión Septiembre 2017: **TRIPLICADO.**

29

LUIS A. ORESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.335.789

Andrea R. Margaride
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2018-56280684-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56289068-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 3 de Noviembre de 2018

Referencia: INF. PACIENTE 1110-1435-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 87 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.03 14:05:15 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.03 14:05:17 -03'00'

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58908

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: HEMLIBRA

Nombre Genérico (IFA/s): EMICIZUMAB

Concentración: 30 mg/ml; 60 mg/0,4 ml; 105 mg/0,7 ml; 150 mg/ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

| Principio activo/ común | Nombre | Contenido | Unidad de medida |
|------------------------------------|---------------|---|-------------------------|
| EMICIZUMAB | | 30 | mg/ml (30 mg/ml) |
| Excipientes | | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| L-Histidina | | 3,1 | mg |
| Acido L-aspártico | | c.s.p. ^a | mg |
| L-Arginina | | 26,1 | mg |
| Poloxámero 188 ^b | | 0,5 | mg |
| Agua para inyectables | | c.s.p. | 1,0 ml |

^a Concentración del tampón para obtener un pH de 6,0.

^b Poloxámero 188=polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol.

| Principio activo/ común | Nombre | Contenido | Unidad de medida |
|------------------------------------|---------------|---|--------------------------|
| EMICIZUMAB | | 60 | mg/0,4 ml (150 mg/ml) |
| Excipientes | | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| L-Histidina | | 1,2 | mg |
| Acido L-aspártico | | c.s.p. ^a | mg |
| L-Arginina | | 10,5 | mg |
| Poloxámero 188 ^b | | 0,2 | mg |
| Agua para inyectables | | c.s.p. | 0,4 ml |

^a Concentración del tampón para obtener un pH de 6,0.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

^b Poloxámero 188=polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol.

| Principio activo/ común | Nombre | Contenido | Unidad de medida |
|------------------------------------|---------------|---|--------------------------|
| EMICIZUMAB | | 105 | mg/0,7 ml (150 mg/ml) |
| Excipientes | | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| L-Histidina | | 2,2 | mg |
| Acido L-aspártico | | c.s.p. ^a | mg |
| L-Arginina | | 18,3 | mg |
| Poloxámero 188 ^b | | 0,4 | mg |
| Agua para inyectables | | c.s.p. | 0,7 ml |

^a Concentración del tampón para obtener un pH de 6,0.

^b Poloxámero 188=polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol.

| Principio activo/ común | Nombre | Contenido | Unidad de medida |
|------------------------------------|---------------|---|-------------------------|
| EMICIZUMAB | | 150 | mg/ml (150 mg/ml) |
| Excipientes | | Contenido por unidad de forma farmacéutica | Unidad de medida |
| L-Histidina | | 3,1 | mg |
| Acido L-aspártico | | c.s.p. ^a | mg |
| L-Arginina | | 26,1 | mg |

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

| | | |
|-----------------------------|--------|--------|
| Poloxámero 188 ^b | 0,5 | mg |
| Agua para inyectables | c.s.p. | 1,0 ml |

^a Concentración del tampón para obtener un pH de 6,0.

^b Poloxámero 188=polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol.

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotechnológico

Envase Primario: 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.

Presentaciones: Envases conteniendo: 1 vial de 1 ml con 30 mg (30 mg/ml); 1 vial de 0,4 ml con 60 mg (150 mg/ml); 1 vial de 0,7 ml con 105 mg (150 mg/ml) y 1 vial de 1 ml con 150 mg (150 mg/ml).

Período de vida útil: 30 (TREINTA) MESES

Forma de conservación: Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original para protegerlos de la luz. No congelar. No agitar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: subcutánea

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir hemorragias o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
COTE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



- CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO. LTD., 5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku, Tokio, Japón. Fabricante del principio activo.
- CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO. LTD., 16-3, Kogyodanchi, Utsunomiya, Tochigi, Japón. Fabricante del producto terminado incluido el llenado y el acondicionamiento primario.
- F. HOFFMANN-La Roche SA, Wurmisweg, Kaiseraugst, Suiza. Etiquetado y acondicionamiento secundario del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., Rawson 3150, Ricardo Rojas, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la Disposición Autorizante.

Expediente N° 1-0047-1110-001435-17-1

DISPOSICIÓN N° 1504

08 FEB 2019


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.