

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

**Hemlibra®
Emicizumab**

Industria japonesa
Expendio bajo receta

Roche

Solución para inyección subcutánea

Composición

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

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

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

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

Acción terapéutica

Antihemorrágico. Hemostático sistémico.

Indicaciones

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

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

Posología

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Duración del tratamiento

Hemlibra está destinado para el tratamiento profiláctico a largo plazo.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan ajustes de dosis durante el tratamiento con Hemlibra.

Retraso u omisión de dosis

Si un paciente olvida una inyección subcutánea de Hemlibra, se debe indicar al paciente que deberá administrarse la dosis olvidada tan pronto como sea posible, hasta un día antes del día de la siguiente dosis programada. A continuación, el paciente debe recibir la dosis siguiente el día previsto habitual. El paciente no debe recibir dos dosis el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes pediátricos (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). No se dispone de datos en pacientes menores de 1 año de edad.

Pacientes de edad avanzada

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (véanse *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*). No se dispone de datos en pacientes mayores de 77 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

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

Manejo en el marco perioperatorio

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

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

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

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

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

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

Formas de administración

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

La inyección debe limitarse a los lugares de inyección recomendados: el abdomen, el área superior externa de los brazos y los muslos (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

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

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

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

Administración por el paciente y/o el cuidador

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

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

Para obtener instrucciones completas sobre la administración de Hemlibra, consulte *Información para el Paciente e Instrucciones de uso*.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Trazabilidad de los medicamentos biológicos

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

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

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

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) durante 24 horas o más (*véase Reacciones adversas*). El tratamiento para los acontecimientos de MAT consistió en tratamiento sintomático con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Después de la suspensión del CCPa e interrupción de Hemlibra, se observaron evidencias de mejora en el plazo de una semana. Esta rápida mejora difiere de la evolución clínica habitual observada en el síndrome hemolítico urémico atípico y las MAT clásicas como la púrpura trombocitopénica trombótica (*véase Reacciones adversas*). Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra luego de resolverse la MAT y continuó siendo tratado sin nuevos eventos.

Los pacientes que reciban profilaxis con Hemlibra deben ser controlados para detectar la aparición de MAT cuando se administre CCPa. El médico deberá discontinuar de inmediato el CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos y/o hallazgos de laboratorio compatibles con MAT y tratarlo de acuerdo con la práctica clínica. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra luego de la resolución completa de la MAT de manera individual. En el caso de que se indique un agente bypaseante en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, *véase a continuación la guía de dosificación sobre el uso de agentes bypaseantes*.

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

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

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

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

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

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

Los médicos deben conversar con todos los pacientes y/o cuidadores sobre la dosis exacta y el cronograma de aplicación de los agentes bypassantes a utilizar, si fuera necesario, mientras reciban profilaxis con Hemlibra.

Hemlibra aumenta el potencial de coagulación del paciente. Por lo tanto, la dosis del agente bypassante requerida puede ser inferior a la utilizada sin profilaxis con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con agentes bypassantes dependerán de la localización y extensión del sangrado, así como del estado clínico del paciente. Se debe evitar el uso de CCPa a menos que no haya otras opciones terapéuticas/alternativas disponibles. Si se indica CCPa en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, la dosis inicial no debe superar las 50 U/kg y se recomiendan controles analíticos (incluyendo, pero no solo restringido a monitorización renal, pruebas plaquetarias y valoración de trombosis). Si el sangrado no se controla con la dosis inicial de CCPa de hasta 50 U/kg, las dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo consejo o supervisión médica que tenga en cuenta el control analítico para el diagnóstico de MAT o tromboembolismo y la verificación de los sangrados antes de administrar nuevas dosis. La dosis total de CCPa no debe superar las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. Los médicos responsables deben sopesar cuidadosamente el riesgo de MAT y tromboembolismo frente al riesgo de sangrado al considerar el tratamiento con CCPa que supere el máximo de 100 U/kg en las primeras 24 horas.

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

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

Efectos de emicizumab en las pruebas de coagulación

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

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

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

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

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

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

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

Resultados afectados por emicizumab	Resultados no afectados por emicizumab
<ul style="list-style-type: none">• Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).• Análisis de Bethesda (basados en la coagulación) para títulos de inhibidores del factor VIII.• Análisis de un solo factor, basados en el aPTT de una etapa.• Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basada en aPTT.• Tiempo de coagulación activada (TCA).	<ul style="list-style-type: none">• Análisis de Bethesda (cromogénicos bovinos) para títulos de inhibidores del FVIII.• Tiempo de trombina (TT).• Análisis de un solo factor, basados en el tiempo de protrombina (TP), de una etapa.• Análisis cromogénicos de un solo factor distinto del FVIII¹.• Análisis inmunológicos (por ejemplo, ELISA, métodos turbidimétricos).• Pruebas genéticas de factores de coagulación (por ejemplo, factor V de Leiden, protrombina 20210).

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

Pacientes pediátricos

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

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

Fertilidad

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacciones

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Eventos trombóticos

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

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

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

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

Duración del tratamiento con CCPa	Cantidad acumulada media de CCPa durante 24 horas		
	(U/kg/24 horas)		
	< 50	50 - 100	> 100
< 24 horas	9	47	13
24 – 48 horas	0	3	1 ^b
> 48 horas	1	1	7 ^{a,a,a,b}

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

^a Microangiopatía trombótica.

^b Episodio trombótico.

Reacciones en el lugar de inyección

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

Población pediátrica

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

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

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Hemlibra® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-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”***

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: B02BX06.

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

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

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

Emicizumab no tiene relación estructural ni homología de secuencia con el factor VIII y, como tal, no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos del factor VIII.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Estudios clínicos en adultos y adolescentes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El objetivo principal del estudio era evaluar, en pacientes previamente tratados con agentes bypassantes episódicos (“a demanda”), el efecto del tratamiento de profilaxis con Hemlibra semanal en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo A frente a grupo B) en el número de sangrados que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de la suspensión) (véase *Tabla 6*). Otros objetivos secundarios de la comparación aleatorizada de los grupos A y B fueron la eficacia de la profilaxis con Hemlibra semanal en la reducción del número de todos los sangrados, los sangrados espontáneos, los sangrados articulares y los sangrados de las articulaciones diana (véase *Tabla 6*), además de evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL *por sus siglas en inglés*) y el estado de salud de los pacientes (véanse *Tablas 9 y 10*). El tiempo medio de exposición (+DE) en todos los pacientes del estudio fue de 21,38 semanas (12,01). En cada grupo de tratamiento, el tiempo medio de exposición (+DE) fue de 28,86 semanas (8,37) en el grupo A, 8,79 (3,62) en el grupo B, 21,56 (11,85) en el grupo C y 7,08 (3,89) en el grupo D. Un paciente del grupo A se retiró del estudio antes del inicio de Hemlibra.

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

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

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

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

Resultados de eficacia en adultos y adolescentes

HAVEN 3

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

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

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

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

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

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

Grupo C: incluye solo el período sin profilaxis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HAVEN 1

Los resultados de eficacia de la profilaxis con Hemlibra, comparados con la no profilaxis respecto a la tasa de sangrados tratados, todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados, se muestran en la Tabla 6.

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

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

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

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

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

Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.

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

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypaseantes.

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

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

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

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

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

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

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

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

Datos del comparador intrapaciente del NIS.

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

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

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypaseantes.

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

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

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

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

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

HAVEN 4

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

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

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

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

^b ABR calculada.

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

Sangrados tratados = sangrados tratados con FVIII o rFVIIa.

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

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

ABR = tasa anual de sangrado, IC = intervalo de confianza; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75; cada 4 semanas = profilaxis una vez cada cuatro semanas.

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

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

HAVEN 1 resultados relacionados con la salud

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

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

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

Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.

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

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

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

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

HAVEN 1 resultados en el estado de salud

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

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

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

Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.

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

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

Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida.

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

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

Estudio clínico en pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (edad < 12 años o 12 – 17 años y < 40 kg de peso) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII (estudio BH29992 – HAVEN 2) La profilaxis con Hemlibra se evaluó en un estudio clínico abierto y multicéntrico de un solo grupo en pacientes pediátricos (edad < 12 años o 12 a 17 años y < 40 kg de peso) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII. Los pacientes recibieron profilaxis con Hemlibra a 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante.

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

HAVEN 2 resultados pediátricos de eficacia (análisis interino)

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

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

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

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

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

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

^c ABR calculada.

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

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypassantes.

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

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

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

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

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

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

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

Datos del comparador intrapaciente del NIS.

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

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

Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypassantes.

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

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

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

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

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

Resultados pediátricos relacionados con la salud

HAVEN 2 resultados relacionados con la salud

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

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

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

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

^a Puntuaciones más bajas (cambios negativos de las puntuaciones) son reflejo de mejor funcionamiento. Los análisis se basan en datos de individuos que proporcionaron respuestas tanto a nivel basal como en las evaluaciones a la semana 25.

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

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

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune en los pacientes tratados con emicizumab. Se sometió a un total de 398 pacientes a pruebas de detección de anticuerpos anti-emicizumab en los ensayos clínicos HAVEN 1-4. Menos del 5% de los pacientes obtuvieron un resultado positivo de anticuerpos anti-emicizumab y < 1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-emicizumab con potencial neutralizante (basado en la disminución de farmacocinética). La pérdida de eficacia fue reportada en 1 de 398 pacientes.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

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

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

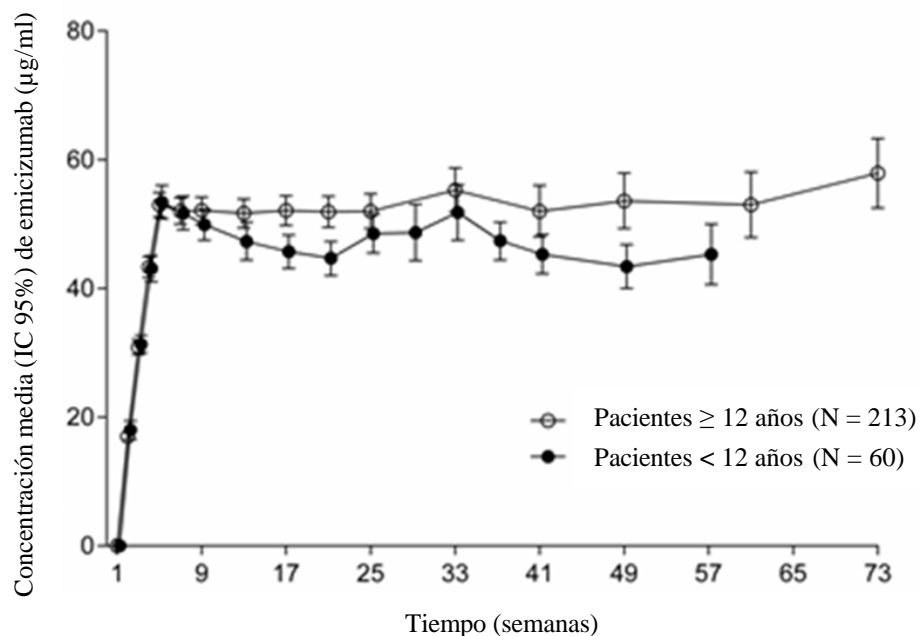
Tabla 14. Media (\pm DE) en equilibrio dinámico de las concentraciones de emicizumab

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

C_{avg, ss} = concentración media en equilibrio dinámico; C_{pico, ss} = concentración plasmática pico en equilibrio dinámico; C_{valle, ss} = concentración valle en equilibrio dinámico. Parámetros farmacocinéticos derivados del modelo farmacocinético poblacional.

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

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



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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Linealidad de la dosis

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Etnia

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

Otras poblaciones especiales

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Fertilidad

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

Teratogenicidad

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

Sobredosificación

La experiencia con las sobredosis de Hemlibra es limitada.

Síntomas

La sobredosis accidental puede dar lugar a hipercoagulabilidad.

Manejo

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

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

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

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

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

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

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

Período de validez

Vial sin abrir

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

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

Vial perforado y jeringa llena

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

Precauciones especiales de conservación

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

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

No congelar. No agitar.

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

Aspecto y contenido del envase

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

Envases con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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

Véase a continuación las características recomendadas

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

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

Jeringa de 1 ml

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

Jeringa de 2 – 3 ml

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

Aguja de transferencia

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

Aguja para inyección

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

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

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

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

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

Fabricado para:	F. Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza
Por:	Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd Utsunomiya, Tochigi, Japón
Acondicionado por:	F. Hoffmann-La Roche S.A. Kaiseraugst, Suiza.
Importado por:	Productos Roche S. A. Q. e I. Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.
	Servicio de Atención al Cliente (Argentina): 0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: abril 2019.

Aprobación: 21/08/2019.

Disp. ANMAT N° DI2019-6760-APN-ANMAT#MSYDS

*(NI (Non-inhib [NI2018-0015])+RI+EMA (IB/0005+PSUSA-10668-201805+II/0002))+CDS:
2.0C+3.0C+4.0C+5.0C).*