

Hemlibra®

Emicizumab

Marzo de 2022

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

El emicizumab es un anticuerpo monoclonal del tipo de la inmunoglobulina G4 (IgG4) humanizado y modificado, que presenta una estructura biespecífica para unirse a los factores IX activado y X y que se produce mediante técnicas de ingeniería genética en células de ovario de hámster chino.

Código ATC: B02BX06

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea (s.c.).

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

Producto estéril.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: emicizumab

La solución para inyección subcutánea HEMLIBRA es de incolora a ligeramente amarilla y está ajustada a un pH de 6,0. HEMLIBRA se presenta en viales de vidrio incoloro de un solo uso que contienen 30 mg/1 ml (30 mg/ml), 60 mg/0,4 ml (150 mg/ml), 105 mg/0,7 ml (150 mg/ml) o 150 mg/1 ml (150 mg/ml) de emicizumab.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

Las recomendaciones sobre su preparación, uso y manipulación pueden consultarse en el apartado *4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*.

Excipientes: L-histidina, ácido L-aspártico, L-arginina, poloxámero 188 y agua para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

HEMLIBRA está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir su frecuencia en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con o sin inhibidores del factor VIII.

HEMLIBRA puede usarse en todos los grupos de edad.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

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

Posología

El tratamiento (incluida la profilaxis de rutina) con agentes bypass (p. ej. CCPa y rFVIIa) debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

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

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

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

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

- Dosis de carga (3 mg/kg) una vez por semana durante las 4 primeras semanas: $\text{Peso corporal del paciente (kg)} \times \text{dosis (3 mg/kg)} = \text{cantidad total (mg) de emicizumab que debe administrarse.}$

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

- 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 ó 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 kg x 3 mg/kg = 48 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 mg de emicizumab ÷ 150 mg/ml = 0,32 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 kg x 1,5 mg/kg = 24 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: deben inyectarse 24 mg de emicizumab ÷ 30 mg/ml = 0,8 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 kg x 3 mg/kg = 120 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 mg de emicizumab ÷ 150 mg/ml = 0,8 ml de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml.

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

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

- 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: deben inyectarse $120 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ 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 $180 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ 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: deben inyectarse $360 \text{ mg} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ 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.

Método de administración

HEMLIBRA está indicada para uso s.c. exclusivamente. HEMLIBRA debe administrarse usando una técnica aséptica adecuada (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

La inyección solo debe aplicarse en los lugares recomendados: el abdomen, la parte superior externa de los brazos y los muslos (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas, Absorción*). No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo.

La administración de la inyección s.c. de HEMLIBRA en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o un profesional sanitario.

Alternar el lugar donde se aplican las inyecciones puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en dichos lugares (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). La inyección s.c. de HEMLIBRA no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida, presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Durante el tratamiento con HEMLIBRA, la administración s.c. de otros medicamentos se hará, preferentemente, en otras localizaciones anatómicas.

Administración por el paciente o el cuidador

HEMLIBRA se ha concebido para usarse bajo la orientación de un profesional sanitario. Tras recibir la capacitación apropiada sobre la técnica de la inyección s.c., el paciente o el cuidador puede administrar HEMLIBRA, si el médico considera que es apropiado.

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

Duración del tratamiento

HEMLIBRA se ha concebido para la profilaxis prolongada.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda ajustar la dosis de HEMLIBRA.

Dosis diferidas u omitidas

Si el paciente omite alguna inyección s.c. programada de HEMLIBRA, se le debe indicar que reciba la dosis omitida en cuanto sea posible, antes del día de la siguiente dosis programada. Posteriormente, el paciente debe recibir la siguiente dosis el día habitual de administración programado. El paciente no debe recibir 2 dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

2.2.1 PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES

Uso en pediatría

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes pediátricos. Los datos disponibles se presentan en los apartados *3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia* y *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*.

Uso en geriatría

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años (v. *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (v. *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

HEMLIBRA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES GENERALES

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando HEMLIBRA se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

Microangiopatía trombótica asociada a HEMLIBRA y al concentrado de complejo protrombínico activado.

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron dosis acumuladas de más de 100 U/kg en 24 horas o más de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de mejoría en un plazo de una semana tras suspender la administración del CCPa. Esta rápida mejoría clínica difiere del curso clínico habitual observado en el síndrome hemolítico urémico atípico y en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con HEMLIBRA para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con HEMLIBRA si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con HEMLIBRA después de que se haya resuelto por completo la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un agente puente en un paciente que recibe profilaxis con HEMLIBRA, véase más adelante el subapartado con las recomendaciones posológicas para el uso de agentes puentes.

Tromboembolia asociada a HEMLIBRA y al concentrado de complejo protrombínico activado.

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA, se notificaron casos de eventos tromboembólicos cuando se administraron dosis acumuladas de más de 100 U/kg en 24 horas o más de CCPa (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, lo cual difiere del tratamiento habitual de los eventos tromboembólicos. Se observaron signos de mejoría o de resolución después de suspender la administración del CCPa (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con HEMLIBRA para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con HEMLIBRA si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos tromboembólicos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con HEMLIBRA después de que se hayan resuelto por completo los eventos tromboembólicos. En el caso de que esté indicado un agente puente en un paciente que recibe profilaxis con HEMLIBRA, véase a continuación el subapartado con las recomendaciones posológicas para el uso de agentes puentes.

Orientación sobre el uso de agentes puentes en pacientes que reciben profilaxis con HEMLIBRA

El tratamiento con agentes puentes debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con HEMLIBRA.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y el esquema posológico de los agentes puentes, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con HEMLIBRA.

HEMLIBRA aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del agente puente necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con HEMLIBRA. La dosis y la duración del tratamiento con agentes puentes dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el CCPa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el CCPa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con HEMLIBRA, la dosis inicial no debe exceder las 50 U/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de CCPa de hasta 50 U/kg, deben administrarse dosis adicionales de CCPa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de CCPa no debe exceder las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de tromboembolia en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con CCPa por encima de un máximo de 100 U/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos tromboembólicos en pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA al usar solamente el factor VII activado humano recombinante (rFVIIa).

Se debe seguir la orientación posológica relativa al agente puente durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con HEMLIBRA (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas, Eliminación*).

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Inmunogenicidad

Se ha notificado la aparición de anticuerpos contra el emicizumab en un pequeño número de pacientes tratados con HEMLIBRA en ensayos clínicos. Se observó que la mayoría de los pacientes que tenían anticuerpos contra el emicizumab no presentaban ningún cambio en las concentraciones plasmáticas de emicizumab ni un aumento de los eventos hemorrágicos; sin embargo, en casos poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab con una disminución de la concentración de emicizumab puede asociarse a una pérdida de eficacia (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos* y 3.1.3 *Inmunogenicidad*).

En caso de signos clínicos de pérdida de eficacia (por ejemplo, un aumento de eventos hemorrágicos intercurrentes), se debe recurrir a la evaluación oportuna de un médico para determinar la etiología y considerar un posible cambio del tratamiento.

Interferencia en las pruebas de coagulación

HEMLIBRA afecta a las pruebas de laboratorio basadas en la coagulación por la vía intrínseca, incluido el tiempo de coagulación activado (TCA), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y todos los análisis basados en el TTPa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII (v. tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en la coagulación por la vía intrínseca en pacientes que hayan recibido HEMLIBRA no deben usarse para vigilar la actividad de HEMLIBRA, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor VIII. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas afectadas y no afectadas por HEMLIBRA (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Tabla 1 Resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por HEMLIBRA

Resultados afectados por HEMLIBRA	Resultados no afectados por HEMLIBRA
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) Pruebas de Bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del FVIII Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el TTPa (p. ej., actividad de FVIII) Resistencia a la proteína C activada basada en el TTPa Tiempo de coagulación activado (TCA)	Pruebas de Bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del FVIII Tiempo de trombina Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombina (TP) Pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII* Inmunoanálisis (p. ej.: enzoinmunoanálisis de adsorción, métodos turbidimétricos) Pruebas genéticas de factores de la coagulación (p. ej., factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina)
* Pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del FVIII en el apartado 2.8 <i>Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción</i> .	

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

Población pediátrica

No existen datos en niños <1 año de edad. El desarrollo del sistema hemostático en neonatos y lactantes es dinámico y evoluciona, y las concentraciones relativas de proteínas pro y anticoagulantes en estos pacientes deben tenerse en cuenta al realizar una evaluación riesgo beneficio, incluido el riesgo potencial de trombosis (por ejemplo, trombosis relacionada con el catéter venoso central).

2.4.2 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

HEMLIBRA no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

2.4.3 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No hay evidencia de que el tratamiento con HEMLIBRA provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 MUJERES Y HOMBRES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Fecundidad

Sin texto (v. 3.3 *Datos preclínicos sobre seguridad, Trastornos de la fecundidad*).

Embarazo

Sin texto.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear que reciban HEMLIBRA deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con HEMLIBRA y durante al menos 6 meses después de su conclusión (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas, Eliminación*).

2.5.2 EMBARAZO

No se han llevado a cabo estudios clínicos de HEMLIBRA en embarazadas. No se han realizado estudios de la reproducción en animales con HEMLIBRA. No se sabe si HEMLIBRA puede causar daño fetal si se administra a una embarazada o si puede afectar a la capacidad de procrear. HEMLIBRA solo debe usarse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre supera al 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 están relacionadas con un incremento del riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID).

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Parto

No se ha estudiado la seguridad de HEMLIBRA durante el parto.

2.5.3 LACTANCIA

No se sabe si el emicizumab se excreta en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar la repercusión del emicizumab en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Es sabido que la IgG humana está presente en la leche humana. Deben considerarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, la necesidad clínica de HEMLIBRA de la madre, así como las posibles reacciones adversas que en el lactante alimentado con lactancia natural puedan tener HEMLIBRA y la afección materna de fondo.

2.5.4 USO EN PEDIATRÍA

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de HEMLIBRA en pacientes pediátricos. El uso de HEMLIBRA en pacientes pediátricos con hemofilia A (con o sin inhibidores del FVIII) está respaldado por 2 estudios aleatorizados (HAVEN 3 y HAVEN 1) y 3 estudios de un solo grupo (HAVEN 6, HAVEN 4 y HAVEN 2).

En estos 5 estudios clínicos participaron en total 137 pacientes pediátricos de los siguientes grupos de edad: 61 adolescentes (de 12 años a <18 años), 71 niños (de 2 años a <12 años) y 5 lactantes (de 1 mes a <2 años) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*). Los resultados sobre la seguridad y la eficacia fueron coherentes con los observados en los adultos (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*, [ensayos clínicos]).

Las concentraciones plasmáticas mínimas del emicizumab en el estado de equilibrio fueron comparables en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos con dosis equivalentes en función del peso (3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.5 USO EN GERIATRÍA

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en la población geriátrica. En los estudios clínicos de HEMLIBRA participaron 15 pacientes de 65 años y mayores. La biodisponibilidad relativa disminuyó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del emicizumab entre los pacientes <65 años y los pacientes ≥65 años (3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.6 INSUFICIENCIA RENAL

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal. Son escasos los datos disponibles sobre el uso de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal grave. HEMLIBRA es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo más que por excreción renal. Por ello, no se prevé que sea preciso modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

(v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.7 INSUFICIENCIA HEPÁTICA

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia hepática. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. 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 más que por metabolismo hepático. Por ello, no se prevé que sea preciso modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 ENSAYOS CLÍNICOS

Las siguientes reacciones adversas (RA) se basan en datos agrupados de cinco ensayos clínicos de fase III (tres estudios en adultos y adolescentes [HAVEN 1, HAVEN 3 y HAVEN 4], un estudio pediátrico [HAVEN 2] y un estudio con un grupo de todas las edades [HAVEN 6]). Un total de 444 pacientes con hemofilia A recibieron al menos una dosis de HEMLIBRA como profilaxis sistemática (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*). Trescientos siete pacientes (69,1 %) eran adultos (≥ 18 años) (de los cuales 2 eran mujeres), 61 (13,7 %) eran adolescentes (de ≥ 12 a < 18 años), 71 (16,0 %) eran niños (de ≥ 2 a < 12 años) y 5 (1,1 %) eran lactantes (de 1 mes a ≤ 2 años). La mediana de la duración de la exposición del conjunto de los estudios fue de 32,0 semanas (intervalo: 0,1-94,3 semanas).

En total, 3 pacientes (0,7 %) de los ensayos clínicos de fase III agrupados que recibieron profilaxis con HEMLIBRA abandonaron el tratamiento debido a RA, que fueron las siguientes: microangiopatía trombótica, necrosis cutánea simultánea con tromboflebitis superficial, y cefalea.

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos de fase III agrupados en pacientes que recibieron HEMLIBRA se enumeran según la clase de órgano o sistema del MedDRA (v., tabla 2, a continuación). Las correspondientes categorías de frecuencia de cada reacción adversa se basan en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con HEMLIBRA agrupados

Clase de órgano o sistema	Número de pacientes (N = 444)	Porcentaje de pacientes	Categoría de frecuencia
RA (término preferente, MedDRA)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en el lugar de la inyección	86	19,4 %	Muy frecuente
Pirexia	23	5,2 %	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	62	14,0 %	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	21	4,7 %	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	63	14,2 %	Muy frecuente
Mialgia	13	2,9 %	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Microangiopatía trombótica	3	<1 %	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones			
Trombosis del seno cavernoso	1	<1 %	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Necrosis cutánea	1	<1 %	Poco frecuente
Trastornos vasculares			
Tromboflebitis superficial	1	<1 %	Poco frecuente

Descripción de determinadas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento más graves notificadas en los ensayos clínicos de fase III con HEMLIBRA agrupados fueron la microangiopatía trombótica y los eventos tromboembólicos, incluidas la trombosis del seno cavernoso y la trombosis venosa superficial concomitante con necrosis cutánea (véase más adelante y el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Microangiopatía trombótica

En los ensayos clínicos de fase III agrupados, se notificaron eventos de microangiopatía trombótica en <1 % de los pacientes (3/444) y en el 9,7 % de los pacientes (3/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa. Se indicó que cada paciente había recibido dosis acumuladas de más de 100 U/kg en 24 horas o más de CCPa mientras recibían profilaxis con HEMLIBRA y antes de presentar los eventos de microangiopatía trombótica (trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves de la actividad de ADAMTS13). En un paciente se reanudó la profilaxis con HEMLIBRA tras la resolución de la microangiopatía trombótica, sin recidiva (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Eventos tromboembólicos

En los ensayos clínicos de fase III agrupados, se notificaron eventos tromboembólicos graves en <1 % de los pacientes (2/444) y en el 6,5 % de los pacientes (2/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa. Se indicó que cada paciente había recibido dosis acumuladas de más de 100 U/kg en 24 horas o más de CCPa mientras recibían profilaxis con HEMLIBRA y antes de presentar los eventos tromboembólicos. En un paciente se reanudó la profilaxis con HEMLIBRA tras la resolución del evento tromboembólico, sin recidiva (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Caracterización del tratamiento con CCPa (en los ensayos clínicos de fase III agrupados)

Se produjeron 82 episodios de tratamiento con CCPa*, 8 de los cuales consistieron en una cantidad acumulada media de >100 U/kg/24 h de CCPa durante 24 horas o más; 2 de los 8 episodios se asociaron a eventos trombóticos y 3 de los 8 episodios se asociaron a microangiopatía trombótica (v. tabla 3). Ningún evento de microangiopatía trombótica o evento trombótico se asoció a los restantes episodios de tratamiento con CCPa. El 68 % de todos los episodios de tratamiento con CCPa consistieron en una infusión única de ≤100 U/kg.

Tabla 3 Caracterización del tratamiento con CCPa en los ensayos clínicos de fase III agrupados

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

* Un episodio de tratamiento con CCPa se define como todas las dosis de CCPa recibidas por un paciente, por cualquier motivo, hasta que se dé un periodo de 36 horas sin tratamiento. Incluye todos los episodios de tratamiento con CCPa, excluidos los que tuvieron lugar en los 7 primeros días y los que se produjeron 30 días después de suspender la administración de HEMLIBRA.

^a Evento trombótico

^b Microangiopatía trombótica

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron muy frecuentemente (19,4 %) en los ensayos clínicos. Todas las reacciones en el lugar de la inyección observadas en los ensayos clínicos de HEMLIBRA se registraron como no graves y de intensidad leve o moderada; el 94,9 % se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de reacciones en el lugar de la inyección notificados frecuentemente fueron el eritema en el lugar de la inyección (10,6 %), el dolor en el lugar de la inyección (4,1 %), el prurito en el lugar de la inyección (2,9 %) y la hinchazón de la zona de inyección (2,7 %).

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos de fase III con HEMLIBRA agrupados, la aparición de anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab asociada a una disminución de la concentración de emicizumab fue poco frecuente (v. 3.1.3 *Inmunogenicidad*). Un paciente, que desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab con disminución de la concentración de emicizumab, presentó una pérdida de eficacia (que se manifestó por hemorragia intercurrente) tras 5 semanas de tratamiento, y posteriormente se le retiró el tratamiento con HEMLIBRA (v. 2.4 *Advertencias y precauciones* y 3.1.3 *Inmunogenicidad*). En general, el perfil de seguridad de HEMLIBRA fue similar en los pacientes con anticuerpos contra el emicizumab (incluidos los anticuerpos neutralizantes) y en los que no los presentaban.

Pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII (estudio HAVEN 6)

El perfil de seguridad de HEMLIBRA en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII (HAVEN 6) concordó con el conocido perfil de seguridad observado en estudios HAVEN anteriores, realizados principalmente en pacientes con hemofilia A grave con o sin inhibidores del FVIII. No se notificaron nuevas reacciones adversas.

2.6.2 POSCOMERCIALIZACIÓN

Se han identificado con HEMLIBRA las siguientes reacciones adversas en el ámbito de la farmacovigilancia (v. tabla 4). Las reacciones adversas registradas en el ámbito de la farmacovigilancia se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC).

Tabla 4 Reacciones adversas registradas en el ámbito de la farmacovigilancia

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC)	Frecuencia
RA (término preferente, MedDRA)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Angioedema ^a	Poco frecuente

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Urticaria ^b	Frecuente
Erupción ^b	Frecuente
^a Frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95 % utilizando la población de análisis de la seguridad de los ensayos clínicos. ^b Frecuencia obtenida a partir de datos de ensayos clínicos.	

2.7 SOBREDOSIS

La experiencia en lo que se refiere a la sobredosis de HEMLIBRA es limitada. Una sobredosis accidental puede provocar hipercoagulabilidad.

Los pacientes que reciban accidentalmente una sobredosis han de ponerse de inmediato en contacto con el médico y se los debe vigilar estrechamente.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas adecuados o bien controlados con HEMLIBRA.

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica entre HEMLIBRA y el CCPa (v. 2.4 *Advertencias y precauciones* y 2.6 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*).

Tomando como base experimentos preclínicos, existe la posibilidad de hipercoagulabilidad al administrar el rFVIIa o el FVIII con HEMLIBRA. El emicizumab aumenta la capacidad de coagulación, de ahí que la dosis del factor de coagulación necesaria para lograr la hemostasia pueda ser menor que cuando se usaba sin la profilaxis con HEMLIBRA.

Efecto de HEMLIBRA en las pruebas de coagulación

HEMLIBRA restaura la actividad de cofactor del FVIII activado (FVIIIa) que falta en el complejo tenasa. Las pruebas de coagulación basadas en la vía intrínseca de la coagulación (por ejemplo: TTPa) miden el tiempo de coagulación total, incluido el tiempo necesario para la activación del FVIII por la trombina para dar lugar al FVIIIa. Con estas pruebas basadas en la vía intrínseca, los tiempos de coagulación resultantes serán demasiado reducidos al administrar HEMLIBRA, que no requiere la activación por la trombina. El tiempo de la vía intrínseca de la coagulación excesivamente reducido alterará entonces todos los análisis de un solo factor basados en el TTPa, como el análisis de la actividad del FVIII de una etapa (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*, tabla 1). Sin embargo, los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos no se ven afectados por HEMLIBRA y pueden usarse para controlar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

para los ensayos cromogénicos de la actividad del FVIII, tal como se describen a continuación.

Las pruebas cromogénicas de la actividad del FVIII pueden incluir proteínas de coagulación humanas o bovinas. Los ensayos que contienen factores de coagulación humanos son sensibles a HEMLIBRA, pero pueden sobreestimar el potencial hemostático clínico de HEMLIBRA. Por el contrario, los ensayos que contienen factores de coagulación bovinos no son sensibles a HEMLIBRA (no miden su actividad) y pueden usarse para controlar la actividad del FVIII endógeno o infundido o para medir los inhibidores del FVIII.

HEMLIBRA sigue siendo activo en presencia de inhibidores del FVIII y por tanto producirá un resultado falso negativo en los ensayos coagulativos de Bethesda de la inhibición funcional del FVIII. En su lugar puede usarse un ensayo cromogénico de Bethesda utilizando una prueba cromogénica del FVIII con proteína bovina que no sea sensible a HEMLIBRA.

Debido a la prolongada vida media de HEMLIBRA, los efectos en los ensayos de la coagulación pueden persistir durante un periodo de hasta 6 meses después de administrar la última dosis (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas, Eliminación*).

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

El emicizumab se une a los factores IX activado y X para restablecer la función del FVIIIa faltante, que es necesaria para que la hemostasia sea eficaz.

El emicizumab no tiene una relación estructural u homología de secuencia con el FVIII, por lo que no induce o potencia el desarrollo de inhibidores directos del FVIII.

Farmacodinámica

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al cromosoma X. Se debe a una deficiencia de FVIII funcional y da lugar a hemorragias en las articulaciones, los músculos o los órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de traumatismos accidentales o quirúrgicos. El tratamiento profiláctico con HEMLIBRA reduce el TTPa y aumenta la actividad del FVIII medida (usando un ensayo cromogénico con factores de coagulación humanos). Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el auténtico efecto hemostático del emicizumab *in vivo* (el TTPa es excesivamente reducido y se puede sobrestimar la actividad del FVIII medida), pero proporcionan una indicación relativa del efecto procoagulante del emicizumab.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

3.1.2 ENSAYOS CLÍNICOS/EFICACIA

La eficacia de HEMLIBRA para la profilaxis sistemática en pacientes con hemofilia A se evaluó en cinco estudios clínicos (tres estudios en adultos y adolescentes en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 y HAVEN 4], un estudio pediátrico [HAVEN 2] y un estudio con un grupo de todas las edades realizado en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII [HAVEN 6]).

Estudios clínicos en pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII

HAVEN 3

Pacientes (≥ 12 años) con hemofilia A sin inhibidores del FVIII

El estudio HAVEN 3 fue un estudio clínico de fase III aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento que se llevó a cabo en 152 varones adultos y adolescentes (de ≥ 12 años y ≥ 40 kg) con hemofilia A sin inhibidores del FVIII que habían recibido previamente tratamiento episódico («a demanda») o profiláctico con FVIII. Los pacientes recibieron HEMLIBRA s.c., en dosis de 3 mg/kg 1 vez por semana durante la 4 primeras semanas, y a partir de entonces 1,5 mg/kg 1 vez por semana (grupos A y D), o 3 mg/kg cada 2 semanas (grupo B), o bien no recibieron profilaxis (grupo C). Los pacientes del grupo C podían pasar a recibir HEMLIBRA (3 mg/kg cada 2 semanas) tras completar al menos 24 semanas sin profilaxis. En los grupos A y B, se permitió aumentar la dosis hasta 3 mg/kg por semana al cabo de 24 semanas en los pacientes que presentaron 2 o más hemorragias que cumplían los requisitos exigidos (es decir, hemorragias espontáneas y clínicamente importantes que tuvieron lugar en el estado de equilibrio). Se podía aumentar la dosis a los pacientes del grupo D después de la segunda hemorragia que cumpliera los requisitos. En el momento del análisis, se había aumentado la dosis de mantenimiento a 5 pacientes.

Ochenta y nueve pacientes que habían recibido previamente tratamiento episódico («a demanda») con FVIII fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:2:1, a recibir HEMLIBRA 1 vez por semana (grupo A; $N = 36$), cada 2 semanas (grupo B; $N = 35$) o a no recibir profilaxis (grupo C; $N = 18$), con estratificación según la tasa de hemorragia en las 24 semanas previas (<9 o ≥ 9). Sesenta y tres pacientes tratados previamente con FVIII profiláctico fueron incluidos en el grupo D para recibir HEMLIBRA (1,5 mg/kg 1 vez por semana).

El objetivo principal del estudio era evaluar en los pacientes que anteriormente habían recibido tratamiento episódico con FVIII la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA 1 vez por semana (grupo A) o cada 2 semanas (grupo B) en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo C), basándose en el número de hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación (v. tabla 4). Otros objetivos del estudio fueron la evaluación de la comparación aleatorizada de los grupos A o B y el grupo C en lo que respecta a la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en la reducción del número de todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas, las hemorragias articulares y las hemorragias en articulaciones de referencia (v. tabla 4). Las preferencias del paciente respecto al tratamiento también se evaluaron mediante una encuesta de preferencias.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

Asimismo, se comparó la eficacia de HEMLIBRA con el tratamiento profiláctico previo con FVIII (grupo D) en pacientes que habían participado en un estudio clínico de observación antes de la inclusión (v. tabla 6). Solo se incluyó en esta comparación a los pacientes del estudio de observación, dado que los datos sobre las hemorragias y el tratamiento se obtuvieron con el mismo nivel de detalle utilizado en el estudio HAVEN 3.

Estudio HAVEN 1

Pacientes (≥ 12 años) con hemofilia A con inhibidores del FVIII

El estudio HAVEN 1 fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento que se llevó a cabo en 109 varones adolescentes y adultos (de ≥ 12 años y ≥ 40 kg) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que habían recibido previamente tratamiento episódico («a demanda») o profiláctico con agentes puentes. En el estudio, los pacientes recibieron semanalmente profilaxis con HEMLIBRA (grupos A, C y D) —3 mg/kg 1 vez por semana durante 4 semanas y a partir de entonces 1,5 mg/kg 1 vez por semana— o no recibieron profilaxis (grupo B). Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo B podían recibir tratamiento profiláctico con HEMLIBRA después de completar al menos 24 semanas sin profilaxis. Se permitió aumentar la dosis a 3 mg/kg 1 vez por semana tras 24 semanas de profilaxis con HEMLIBRA en los pacientes que presentaran dos o más hemorragias que cumplieran los criterios exigidos (es decir, ≥ 2 hemorragias espontáneas y clínicamente importantes en el estado de equilibrio). Durante el estudio, se aumentó la dosis de mantenimiento de 2 pacientes hasta una dosis de 3 mg/kg 1 vez por semana.

Se distribuyó aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir profilaxis con HEMLIBRA (grupo A) o para no recibir profilaxis (grupo B) a 53 pacientes tratados con anterioridad con agentes puentes episódicos («a demanda»). Anteriormente, se les había estratificado en función de la tasa de hemorragias en las 24 semanas previas a la entrada en el estudio (<9 o ≥ 9).

Se incluyó en el grupo C para recibir profilaxis con HEMLIBRA a 49 pacientes tratados previamente con agentes puentes profilácticos. Se incluyó en el grupo D para recibir profilaxis con HEMLIBRA a 7 pacientes que habían recibido con anterioridad tratamiento episódico («a demanda») con agentes puentes y habían participado en el estudio de observación previo a la inclusión, pero que a los que no se pudo incluir en el estudio HAVEN 1 antes del cierre de los grupos A y B.

El objetivo principal del estudio era evaluar en los pacientes que anteriormente habían recibido tratamiento episódico («a demanda») con agentes puentes el efecto terapéutico de la profilaxis semanal con HEMLIBRA, en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo A en comparación con el grupo B), en lo que respecta al número de hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de retirada) (v. tabla 6). Otros objetivos secundarios de la comparación aleatorizada de los grupos A y B fueron la eficacia de la profilaxis semanal con HEMLIBRA en reducir el número de todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas, las hemorragias articulares y las hemorragias en articulaciones de referencia (v. tabla 6), así como la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud y el estado de salud de los pacientes (v. tablas 11 y 12).

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

La eficacia de la profilaxis semanal con HEMLIBRA en comparación con agentes puentes profilácticos administrados previamente también se evaluó en pacientes que habían participado en el estudio de observación previo a la inclusión (grupo C) (v. tabla 7). Solo se incluyó en esta comparación a los pacientes del estudio de observación, dado que los datos sobre las hemorragias y el tratamiento se obtuvieron con el mismo nivel de detalle que se utilizó en el estudio HAVEN 1.

Estudio HAVEN 4

Pacientes (≥12 años) con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII

HEMLIBRA se investigó en un estudio clínico de fase III multicéntrico, de un solo grupo, que se llevó a cabo en 41 varones adultos y adolescentes (de ≥12 años y ≥40 kg) con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII que habían recibido previamente tratamiento episódico («a demanda») o profiláctico con FVIII o agentes puentes. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA: 3 mg/kg 1 vez por semana durante 4 semanas y a partir de entonces 6 mg/kg cada 4 semanas.

El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en el mantenimiento de un control adecuado de las hemorragias, administrado cada 4 semanas tomando como base las hemorragias tratadas (v. tabla 9). Otros objetivos eran evaluar la eficacia clínica de la profilaxis con HEMLIBRA en todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas, las hemorragias articulares tratadas y las hemorragias en articulaciones de referencia tratadas (v. tabla 9). Las preferencias del paciente respecto al tratamiento también se evaluaron mediante una encuesta de preferencias.

HAVEN 6

Pacientes (todas las edades) con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII

El estudio HAVEN 6 fue un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en 71 pacientes (de todas las edades) con hemofilia A leve ($n = 20$ [28,2 %]) o moderada ($n = 51$ [71,8 %]) sin inhibidores del FVIII tratados con emicizumab en los que, según la evaluación del investigador, la profilaxis estaba indicada. La mayoría de los pacientes eran varones (69 pacientes [97,2 %]) y 2 eran mujeres (2,8 %). Al entrar en el estudio, 34 pacientes (47,9 %) estaban recibiendo tratamiento episódico y 37 pacientes (52,1 %) seguían tratamiento profiláctico con FVIII. Los pacientes recibieron HEMLIBRA por vía s.c., en dosis de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguido, desde la semana 5, de alguno de los siguientes esquemas de mantenimiento, según las preferencias de los pacientes: 1,5 mg/kg una vez por semana ($n = 24$ [33,8%]), 3 mg/kg cada 2 semanas ($n = 39$ [54,9%]) o 6 mg/kg cada 4 semanas ($n = 8$ [11,3%]), a partir de entonces. Se permitió aumentar la dosis al cabo de 24 semanas en los pacientes que presentaran dos o más hemorragias que cumplieran los requisitos exigidos (es decir, hemorragias espontáneas y de trascendencia clínica que tuvieran lugar en el estado de equilibrio). En el momento del análisis provisional, no se había aumentado la dosis de mantenimiento a ningún paciente.

El objetivo principal de valoración de la eficacia de este estudio era evaluar la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA basándose en el número de hemorragias que requerían tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (es decir, la tasa de

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**

hemorragia de hemorragias tratadas, v. tabla 11). Otros objetivos fueron evaluar la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA basándose en el número de todas las hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias articulares y hemorragias en articulaciones de referencia a lo largo del tiempo, así como evaluar la calidad de vida relacionada con la salud percibida por los pacientes mediante el cuestionario CATCH (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia) a lo largo del tiempo.

Resultados relativos a la eficacia

Estudio HAVEN 3

En la tabla 5 se muestran los resultados relativos a la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la ausencia de profilaxis con respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias articulares tratadas y hemorragias en articulaciones de referencia tratadas.

Tabla 5 Estudio HAVEN 3: Tasa anualizada de hemorragia - Grupo de profilaxis con HEMLIBRA en comparación con el grupo sin profilaxis en pacientes ≥12 años sin inhibidores del factor VIII

Variable de valoración	Grupo C: Sin profilaxis (N = 18)	Grupo A: HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana (N = 36)	Grupo B: HEMLIBRA 3 mg/kg cada 2 semanas (N = 35)
Hemorragias tratadas			
TAH (IC 95 %)ª	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor p	No procede	96 % (92,5 %; 98,0 %), <0,0001	97 % (93,4 %; 98,3 %), <0,0001
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediana de la TAH (RIC)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Todas las hemorragias			
TAH (IC 95 %)ª	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor p	No procede	95 % (90,1 %; 97 %), <0,0001	94 % (89,7 %; 97 %), <0,0001
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Mediana de la TAH (RIC)	46,9 (26,1; 73,9)	0,6 (0; 3,9)	1,6 (0; 4,0)
Hemorragias espontáneas tratadas			
TAH (IC 95 %)ª	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor p	No procede	94 % (84,9 %; 97,5 %), <0,0001	98 % (94,4 %; 99,4 %), <0,0001
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)

Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0

Mediana de la TAH (RIC)	10,8 (2,1; 26,0)	0 (0; 1,3)	0 (0; 0)
Hemorragias articulares tratadas			
TAH (IC 95 %)ª	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor <i>p</i>	No procede	96 % (91,5 %; 98,1 %), <0,0001	97 % (93 %; 98,5 %), <0,0001
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Mediana de la TAH (RIC)	21,3 (14,5; 41,3)	0 (0; 1,9)	0 (0; 1,3)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas			
TAH (IC 95 %)ª	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor <i>p</i>	No procede	95 % (85,7 %; 98,4 %), <0,0001	95 % (85,3 %; 98,2 %), <0,0001
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Mediana de la TAH (RIC)	12,8 (0; 39,1)	0 (0; 1,4)	0 (0; 0)
IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartilico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anualizada de hemorragia.			
ª Según un modelo de regresión binomial negativa.			

En el análisis intrapaciente del estudio clínico HAVEN 3, la profilaxis con HEMLIBRA dio lugar a una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) (68 %) de la tasa de hemorragias tratadas en comparación con la correspondiente a la profilaxis previa con FVIII, obtenida en el estudio de observación previo a la inclusión (v. tabla 6).

Tabla 6 HAVEN 3: Comparación intrapaciente de la tasa anualizada de hemorragia (hemorragias tratadas) con la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la profilaxis previa con FVIII

Variable de valoración	Grupo D _{EO} : Profilaxis previa con FVIII (N = 48)	Grupo D: HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana (N = 48)
Mediana del periodo de eficacia (semanas)	30,1	33,7
Hemorragias tratadas		
TAH (IC 95 %)ª	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor <i>p</i>	68 % (48,6 %; 80,5 %), <0,0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Mediana de la TAH (RIC)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75;
TAH: tasa anualizada de hemorragia.
ª Según un modelo de regresión binomial negativa.

Estudio HAVEN 1

En la tabla 7 se muestran los resultados relativos a la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la ausencia de profilaxis con respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias articulares tratadas y hemorragias en articulaciones de referencia tratadas.

Tabla 7 Estudio HAVEN 1: Tasa anualizada de hemorragia - Grupo de profilaxis con HEMLIBRA en comparación con el grupo sin profilaxis en pacientes ≥12 años con inhibidores del factor VIII

Variable de valoración	Grupo B: sin profilaxis	Grupo A: HEMLIBRA, 1,5 mg/kg por semana
	N = 18	N = 35
Hemorragias tratadas		
TAH (IC 95 %)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% de reducción (IC 95 %), valor <i>p</i>	87 % (72,3 %; 94,3 %), <0,0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Mediana de la TAH (RIC)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Todas las hemorragias		
TAH (IC 95 %)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% de reducción (IC 95 %), valor <i>p</i>	80 % (62,5 %; 89,8 %), <0,0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Mediana de la TAH (RIC)	30,2 (18,3; 39,4)	2 (0; 9,9)
Hemorragias espontáneas tratadas		
TAH (IC 95 %)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% de reducción (IC 95 %), valor <i>p</i>	92 % (84,6 %; 96,3 %), <0,0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Mediana de la TAH (RIC)	15,2 (6,6; 30,4)	0 (0; 3,3)
Hemorragias articulares tratadas		
TAH (IC 95 %)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% de reducción (IC 95 %), valor <i>p</i>	89 % (48 %; 97,5 %), 0,0050	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Mediana de la TAH (RIC)	1 (0; 14,4)	0 (0; 0)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas		
TAH (IC 95 %)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% de reducción (IC 95 %), valor <i>p</i>	95 % (77,3 %; 99,1 %), 0,0002	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Mediana de la TAH (RIC)	1 (0; 6,5)	0 (0; 0)

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

El intervalo de confianza procede del modelo de regresión binomial negativa y el valor p , de la prueba de Wald estratificada, que compara la tasa de hemorragias entre grupos especificados.
 Grupo B: incluye solo el periodo sin profilaxis.
 Las definiciones de hemorragia se han adaptado de los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.
 Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes puentes.
 Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes puentes.
 Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis.
 Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas.
 IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anualizada de hemorragias.

Se llevaron a cabo análisis adicionales del estudio HAVEN 1 para evaluar el control a largo plazo de las hemorragias con la profilaxis con HEMLIBRA usando intervalos de tratamiento de 12 semanas hasta la semana 72. Cuando la TAH de las hemorragias tratadas se evaluó a intervalos de 12 semanas, la media de las TAH disminuyó con el tiempo y la mejoría se mantuvo hasta la semana 72, mientras que la mediana se mantuvo constantemente en un valor de 0 (v. tabla 8). Estos datos demuestran la eficacia a largo plazo de la profilaxis con HEMLIBRA. En la tabla 8 se presentan la media y la mediana calculadas de las TAH correspondientes a las hemorragias tratadas.

Tabla 8 Estudio HAVEN 1: Tasa anualizada de hemorragia con la profilaxis con HEMLIBRA por intervalos de 12 semanas en pacientes ≥ 12 años con inhibidores del factor VIII

	Intervalo de tiempo desde el inicio del tratamiento con HEMLIBRA (semanas)					
	1-12 (N = 109)	13-24 (N = 108)	25-36 (N = 93)	37-48 (N = 93)	49-60 (N = 57)	61-72 (N = 42)
Hemorragias tratadas						
Media de la TAH (IC 95 %)	3,9 (1,1; 10,2)	2,2 (0; 7,6)	0,9 (0; 5,5)	0,4 (0; 4,4)	0,5 (0; 4,7)	0,6 (0; 4,9)
Mediana de la TAH (RIC)	0 (0; 4,4)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

En el análisis intrapaciente del estudio clínico HAVEN 1, la profilaxis con HEMLIBRA dio lugar a una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,0003$) (79 %) de la tasa de hemorragias tratadas en comparación con la profilaxis previa con agentes puentes obtenida en el estudio de observación previo a la inclusión (v. tabla 9).

Tabla 9 Estudio HAVEN 1: Comparación intrapaciente de la tasa anualizada de hemorragia (hemorragias tratadas) con la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la profilaxis previa con agentes puentes

Variable de valoración	Grupo C _{eo} : Profilaxis previa con un agente puente	Grupo C: HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana
	N = 24	N = 24
Mediana del periodo de eficacia (semanas)	32,1	30,1
Hemorragias tratadas		
TAH (IC 95 %)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

% de reducción (IC 95 %), valor <i>p</i>	79 % (51,4 %; 91,1 %), 0,0003	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediana de TAH (RIC)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
<p>El intervalo de confianza procede del modelo de regresión binomial negativa y el valor <i>p</i>, de la prueba de Wald estratificada, que compara la tasa de hemorragias entre grupos especificados. Datos de comparación intrapaciente del estudio de observación BH29768. Solo están incluidos los pacientes que participaron en el estudio de observación BH29768 y en el estudio BH29884. Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis.</p> <p>Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes puentes. Las definiciones de hemorragia se han adaptado de los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.</p> <p>EO: estudio de observación; IC: intervalo de confianza; RIC = recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anualizada de hemorragias.</p>		

Estudio HAVEN 4

A continuación se resumen los resultados sobre la eficacia del estudio clínico HAVEN 4. Se evaluó la eficacia en 41 pacientes ≥ 12 años; la mediana del periodo de observación fue de 25,6 semanas (intervalo: 24,1-29,4 semanas). En la tabla 10 se muestran los resultados relativos a la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA administrado cada 4 semanas con respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias articulares tratadas y hemorragias en articulaciones de referencia tratadas.

Tabla 10 Estudio HAVEN 4: Tasa anualizada de hemorragia con la profilaxis con HEMLIBRA en pacientes ≥ 12 años con o sin inhibidores del factor VIII

Variables de valoración	HEMLIBRA, 6 mg/kg cada 4 semanas		
	^a TAH (IC 95 %)	^b Mediana de la TAH (RIC)	% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)
<i>N</i> =	41	41	41
Hemorragias tratadas	2,4 (1,4; 4,3)	0 (0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Todas las hemorragias	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Hemorragias espontáneas tratadas	0,6 (0,3; 1,5)	0 (0; 0)	82,9 (67,9; 92,8)
Hemorragias articulares tratadas	1,7 (0,8; 3,7)	0 (0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas	1,0 (0,3; 3,3)	0 (0; 0)	85,4 (70,8; 94,4)
<p>^a Calculada con un modelo de regresión binomial negativa (RBN). ^b TAH calculada. Las definiciones de hemorragia se han adaptado basándose en los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con FVIII o rFVIIa. Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con FVIII o rFVIIa. Los pacientes expuestos a HEMLIBRA comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas. IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anualizada de hemorragia.</p>			

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Estudio HAVEN 6 (análisis provisional)

A continuación, se resumen los resultados provisionales relativos a la eficacia obtenidos en el estudio clínico HAVEN 6. En el estudio, se evaluó la eficacia en 71 pacientes de 2-71 años, siendo la mediana del periodo de observación de 27,6 semanas (intervalo: 6,7-61,7 semanas). En la tabla 11 se muestran los resultados relativos a la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII con respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias articulares tratadas y hemorragias en articulaciones de referencia tratadas.

Tabla 11 Estudio HAVEN 6: Tasa anualizada de hemorragia con la profilaxis con HEMLIBRA en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII

Criterios de valoración	° Hemlibra 1,5 mg/kg c/1sem, 3 mg/kg c/2sem o 6 mg/kg c/4sem		
	^a TAH (IC 95 %)	^b Mediana de la TAH (RIC)	% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)
N	71	71	71
Hemorragias tratadas	0,8 (0,41; 1,46)	0,0 (0,00; 0,00)	80,3 (69,1; 88,8)
Todas las hemorragias	2,7 (1,87; 3,83)	1,7 (0,00; 3,80)	45,1 (33,2; 57,3)
Hemorragias espontáneas tratadas	0,1 (0,02; 0,23)	0,0 (0,00; 0,00)	95,8 (88,1; 99,1)
Hemorragias articulares tratadas	0,3 (0,12; 0,65)	0,0 (0,00; 0,00)	90,1 (80,7; 95,9)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas	* No convergieron	0,0 (0,00; 0,00)	94,4 (86,2; 98,4)

^a Se calculó con un modelo de regresión binomial negativa (RBN).
^b TAH calculada.
 Las definiciones de hemorragia se han adaptado de los criterios de la ISTH.
 Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con FVIII.
 Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con FVIII.
 Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas.
 c/1 sem: cada semana; c/2sem: cada 2 semanas; c/4sem: cada 4 semanas; IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anualizada de hemorragia.
^c 1,5 mg/kg c/1sem (n = 24); 3 mg/kg c/2sem (n = 39); 6 mg/kg c/4sem (n = 8)
 * Es posible que el modelo no converja debido a los periodos de seguimiento demasiado breves además del bajo número de hemorragias.

Criterios de valoración relacionados con la salud

En los estudios clínicos HAVEN se evaluaron la calidad de vida relacionada con la salud, el estado de salud y las preferencias de los pacientes respecto al tratamiento usando determinaciones de evaluación de los resultados clínicos. En los estudios HAVEN 1 y 2 se usaron el cuestionario de la calidad de vida específico de la hemofilia (*Haemophilia-specific Quality of Life* [Haem-A-QoL]) para adultos (≥ 18 años) y su versión para adolescentes (Haemo-QoL-SF, para pacientes de 8 a < 18 años), respectivamente, para los cuales la puntuación de la salud física (es decir, tumefacciones dolorosas, presencia

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

de dolor articular, dolor con el movimiento, dificultad para caminar largas distancias y necesidad de más tiempo para prepararse) y la puntuación total (resumen de todas las puntuaciones) eran criterios de valoración de interés definidos en el protocolo. En el estudio HAVEN 2 se usó además el cuestionario InhibQoL adaptado con aspectos relativos a la carga del cuidador para obtener el informe del cuidador sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes pediátricos <12 años. En el estudio HAVEN 6 se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos y pediátricos, así como en cuidadores de pacientes pediátricos, usando el cuestionario CATCH. Se examinaron los ámbitos de la percepción del riesgo y del impacto de la hemofilia en las actividades cotidianas, las actividades sociales, las actividades recreativas y las actividades laborales y escolares, así como la preocupación y la carga del tratamiento. Para medir la variación en el estado de salud, se examinaron la puntuación del índice de utilidad y la escala visual analógica del cuestionario europeo de la calidad de vida de 5 dimensiones y 5 niveles (*EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire* [EQ-5D-5L]) en el estudio HAVEN 1.

En los estudios HAVEN 3 y 4, se utilizó una evaluación de las preferencias de los pacientes respecto al tratamiento, la encuesta sobre preferencias respecto al emicizumab (*Emicizumab Preference Survey* [EmiPref]).

Resultados relacionados con la salud

Estudio HAVEN 1: Resultados relacionados con la salud

En el estudio HAVEN 1, la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes ≥18 años se evaluó en la semana 25 basándose en el cuestionario Haem-A-QoL para adultos. Este cuestionario permite una determinación válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud (v. tabla 12). El cuestionario Haem-A-QoL es una determinación válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud.

Tabla 12 Estudio HAVEN 1: Variación en la puntuación de la salud física del cuestionario Haem-A-QoL con la profilaxis con HEMLIBRA frente a la ausencia de profilaxis en pacientes (>18 años) con inhibidores del factor VIII en la semana 25

Puntuaciones en el cuestionario Haem-A-QoL en la semana 25	Grupo B: Sin profilaxis (N = 16)	Grupo A: HEMLIBRA 1,5 mg/kg 1 vez por semana (N = 31)
Puntuación total (intervalo: 0-100)		
<i>n</i>	14 ^a	25 ^a
Media ajustada	43,21	29,2
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	14,01 (5,56, 22,45)	
Valor <i>p</i>	0,0019	
Salud física		
<i>n</i>	14 ^a	25 ^a
Media ajustada	54,17	32,61
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	21,55 (7,89, 35,22)	
Valor <i>p</i>	0,0029	

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Grupo B: incluye solo el periodo sin profilaxis.
Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis.
Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas.
Las puntuaciones menores reflejan una mejor calidad de vida relacionada con la salud.
Diferencia clínicamente importante: puntuación total: 7 puntos; salud física: 10 puntos
^a Solo cumplimentaron el cuestionario Haem-A-QoL pacientes ≥ 18 años.

Estudio HAVEN 1: Resultados sobre el estado de salud

En el estudio HAVEN 1, el estado de salud de los pacientes se evaluó según el cuestionario EQ-5D-5L. Este cuestionario permite una determinación válida y fiable del estado de salud (v. tabla 13).

Tabla 13 Estudio HAVEN 1: Puntuaciones en el cuestionario EQ-5D-5L en la semana 25

Puntuaciones en el cuestionario Haem-A-QoL en la semana 25	Grupo B: Sin profilaxis	Grupo A: HEMLIBRA 1,5 mg/kg 1 vez por semana
	N = 18	N = 35
Escala visual analógica (EVA)		
<i>n</i>	16	29
Media ajustada	74,36	84,08
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
Valor <i>p</i>	0,0171	
Puntuación del índice de utilidad		
<i>n</i>	16	29
Media ajustada	0,65	0,81
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
Valor <i>p</i>	0,0014	
Grupo B: incluye solo el periodo sin profilaxis. Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis. Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas. Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. Diferencia clínicamente importante: escala visual analógica: 7 puntos; puntuación del índice de utilidad: 0,07 puntos		

Estudio HAVEN 6: Resultados relacionados con la salud

En el estudio HAVEN 6, la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hemofilia A leve o moderada se evaluó en la semana 25 basándose en el cuestionario CATCH. Este cuestionario (versión 1.0) es un instrumento validado con el que se evalúa el efecto de la hemofilia y de su tratamiento. Existen diferentes versiones del cuestionario para pacientes adultos, pacientes pediátricos y cuidadores de pacientes pediátricos. La calidad de vida relacionada con la salud de la profilaxis con Hemlibra se mantuvo en general estable, observándose constantemente una mejoría en el ámbito de la carga del tratamiento del cuestionario CATCH en el grupo de sujetos que rellenaron el cuestionario.

Preferencias de los pacientes en los estudios HAVEN 3 y 4

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

En los estudios HAVEN 3 y HAVEN 4, pacientes que recibieron HEMLIBRA (una vez por semana, cada 2 semanas o cada 4 semanas) indicaron en la semana 17 si preferían HEMLIBRA s.c. o su anterior tratamiento i.v., o si no tenían ninguna preferencia. De los pacientes del estudio HAVEN 3 que respondieron al cuestionario sobre preferencias, 89 de 95 pacientes (93,7 %) indicaron que preferían HEMLIBRA a su tratamiento i.v. anterior y, específicamente, 45 de 46 pacientes (97,8 %) preferían HEMLIBRA a su tratamiento profiláctico anterior con FVIII. En el estudio HAVEN 4, los 41 pacientes (100 %) respondieron al cuestionario sobre preferencias e indicaron que preferían HEMLIBRA a su tratamiento i.v. anterior.

En los estudios HAVEN 3 y 4, los dos motivos indicados con mayor frecuencia por los pacientes como los más importantes para preferir HEMLIBRA fueron que la vía de administración era más fácil y que la frecuencia de administración del tratamiento era menor.

Población pediátrica

Estudio HAVEN 2

La profilaxis semanal con HEMLIBRA se evaluó en un estudio clínico multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, que se llevó a cabo en pacientes pediátricos (edad <12 años, o de 12-17 años con un peso <40 kg) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA en una dosis de 3 mg/kg 1 vez por semana durante las 4 primeras semanas y a partir de entonces 1,5 mg/kg 1 vez por semana.

El estudio evaluó la farmacocinética, la seguridad y la eficacia, incluida la eficacia de la profilaxis semanal con HEMLIBRA, en comparación con el tratamiento previo con un agente puente administrado episódica y profilácticamente en pacientes que habían participado en el estudio de observación previo a la inclusión (comparación intrapaciente).

Resultados relativos a la eficacia

Estudio HAVEN 2 (análisis provisional)

Cuando se realizó el análisis provisional, la eficacia se evaluó en 59 pacientes pediátricos menores de 12 años y que habían recibido profilaxis con HEMLIBRA durante al menos 12 semanas, incluidos 38 pacientes de 6 a <12 años, 17 pacientes de 2 a <6 años y 4 pacientes <2 años. Se calculó la tasa anualizada de hemorragia y el porcentaje de pacientes con 0 hemorragias en 59 pacientes (v. tabla 14). La mediana del tiempo de observación fue de 29,6 semanas (intervalo: 18,4-63).

Tabla 14 Estudio HAVEN 2: Tasa anualizada de hemorragia con la profilaxis con HEMLIBRA en pacientes pediátricos <12 años (análisis provisional)

	HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana		
Variable de valoración	^aTAH* (IC 95 %)	^cMediana de TAH (RIC)	% con 0 hemorragias (IC 95 %)

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**

^b N =	59	59	59
Hemorragias tratadas	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Todas las hemorragias	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Hemorragias espontáneas tratadas	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Hemorragias articulares tratadas	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)
<p>^a Calculada con un modelo de regresión binomial negativa. ^b Datos relativos a la eficacia en pacientes tratados menores de 12 años que habían participado en el estudio HAVEN 2 durante un mínimo de 12 semanas ($n = 59$), ya que el objetivo principal del estudio fue investigar el efecto del tratamiento en función de la edad. ^c TAH calculada Las definiciones de hemorragia se han adaptado de los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis. Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes puentes. Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes puentes. Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas. IC = intervalo de confianza; RIC = recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH = tasa anualizada de hemorragias</p>			

En el análisis provisional intrapaciente, la profilaxis semanal con HEMLIBRA dio lugar a una reducción clínicamente importante (98 %) de la tasa de hemorragias tratadas en 18 pacientes pediátricos que habían recibido al menos 12 semanas de profilaxis con HEMLIBRA, en comparación con la tasa de hemorragias de estos pacientes obtenida en el estudio de observación previo a la inclusión (v. tabla 15).

Tabla 15 Estudio HAVEN 2: Comparación intrapaciente de la tasa anualizada de hemorragia (hemorragias tratadas) con la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la profilaxis previa con agentes puentes

Variable de valoración	Tratamiento previo con agentes puentes N = 18	Dosis semanal de HEMLIBRA de 1,5 mg/kg N = 18
Hemorragias tratadas		
TAH (IC 95 %)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% de reducción (IC 95 %)	98 % (95,7 %; 99,2 %)	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediana de TAH (RIC)	16,2 (11,49; 25,78)	0,0 (0,00;0,00)
<p>El intervalo de confianza procede del modelo de regresión binomial negativa. Los datos de comparación intrapaciente provienen del estudio de observación. Tan solo se incluyen los pacientes menores de 12 años que participaron en el estudio de observación y en el estudio HAVEN 2 durante un mínimo de 12 semanas. Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes puentes. Las definiciones de hemorragia se han adaptado de los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis. IC = intervalo de confianza; TAH = tasa anualizada de hemorragias Nota: 15 de los 18 pacientes recibieron una profilaxis previa con un agentes puentes; 3 pacientes recibieron anteriormente agentes puentes episódicos.</p>		

Resultados relacionados con la salud en pacientes pediátricos

Resultados relacionados con la salud en el estudio HAVEN 2

En el estudio HAVEN 2, la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes de ≥8 años a <12 años se evaluó en la semana 25 basándose en el cuestionario Haemo-QoL-SF para niños. Este cuestionario permite una determinación válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud (v. tabla 16).

Tabla 16 Estudio HAVEN 2: Variación desde el inicio del estudio hasta la semana 25 en la puntuación de la salud física del cuestionario Haemo-QoL-SF en pacientes (de ≥8 a <12 años) después de recibir tratamiento profiláctico con HEMLIBRA

	Haemo-QoL-SF
Puntuación de la salud física (intervalo de 0 a 100)^a	
Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 18)	29,51 (16,38; 42,65)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 15)	-21,67 (-37,08; -6,25)
^a Las puntuaciones menores (puntuaciones de la variación negativas) reflejan un funcionamiento mejor.	

En el estudio HAVEN 2, la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes <12 años también se evaluó en la semana 25 basándose en el cuestionario sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hemofilia y con inhibidores (InhibQoL)

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

adaptado, con aspectos del cuestionario sobre la carga para el cuidador cumplimentados por los cuidadores. El cuestionario InhibQoL adaptado es una medida válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud (v. tabla 17).

Tabla 17 Estudio HAVEN 2: Variación desde el inicio del estudio hasta la semana 25 en la puntuación de la salud física percibida por el cuidador en pacientes (<12 años) después de recibir tratamiento profiláctico con HEMLIBRA

	Cuestionario InhibQoL adaptado con aspectos del cuestionario sobre la carga para el cuidador
Puntuación de la salud física (intervalo: 0-100)^a	
Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 54)	37,2 (31,5; 42,8)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 43)	-32,4 (-38,6; -26,2)
Puntuación del impacto psicológico de la afección (intervalo: 0-100) ^a	
Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 54)	57,7 (53,3; 62,1)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 43)	-24,6 (-30,1; -19,1)
Puntuación de la percepción del tratamiento (intervalo: 0-100)^a	
Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 54)	44,5 (40,4; 48,6)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 43)	-16,9 (-23,1; -10,6)
^a Las puntuaciones menores (puntuaciones de la variación negativas) reflejan un funcionamiento mejor.	

Intervenciones quirúrgicas y procedimientos en los ensayos clínicos HAVEN

La experiencia sobre el uso de agentes puentes o de FVIII durante intervenciones quirúrgicas y procedimientos en pacientes que reciben profilaxis con HEMLIBRA es limitada. El investigador determinó el uso de agentes puentes durante las intervenciones quirúrgicas y los procedimientos.

3.1.3 INMUNOGENICIDAD

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con HEMLIBRA. Se analizaron los anticuerpos contra el emicizumab en un total de 739 pacientes de los ensayos clínicos de fase III agrupados; 36 de esos pacientes (4,9 %) presentaban anticuerpos contra el emicizumab, y en 19 de ellos (2,6 %) los anticuerpos contra el emicizumab fueron neutralizantes *in vitro*. Entre estos 19 pacientes, los anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab no

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

parecieron tener una repercusión de interés clínico sobre la farmacocinética o la eficacia de HEMLIBRA en 15 pacientes, mientras que se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas de emicizumab en 4 pacientes (0,5 %). Un paciente (0,1 %) con anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab y concentraciones plasmáticas de emicizumab reducidas presentó una pérdida de eficacia tras 5 semanas de tratamiento, y se le retiró el tratamiento con HEMLIBRA. En general, el perfil de seguridad de HEMLIBRA fue similar en los pacientes con anticuerpos contra el emicizumab (incluidos los anticuerpos neutralizantes) y en los que no los presentaban (v. 2.4 *Advertencias y precauciones* y 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Los datos reflejan el número de pacientes cuyos resultados se consideraron positivos en determinación de los anticuerpos contra el emicizumab usando un ensayo de inmunoenzimología (ELISA) o en la determinación de los anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab usando un ensayo cromogénico de la actividad del FVIII. En los ensayos de inmunogenicidad pueden influir varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de obtención de las muestras, los tratamientos farmacológicos concomitantes y la enfermedad de fondo. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el emicizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

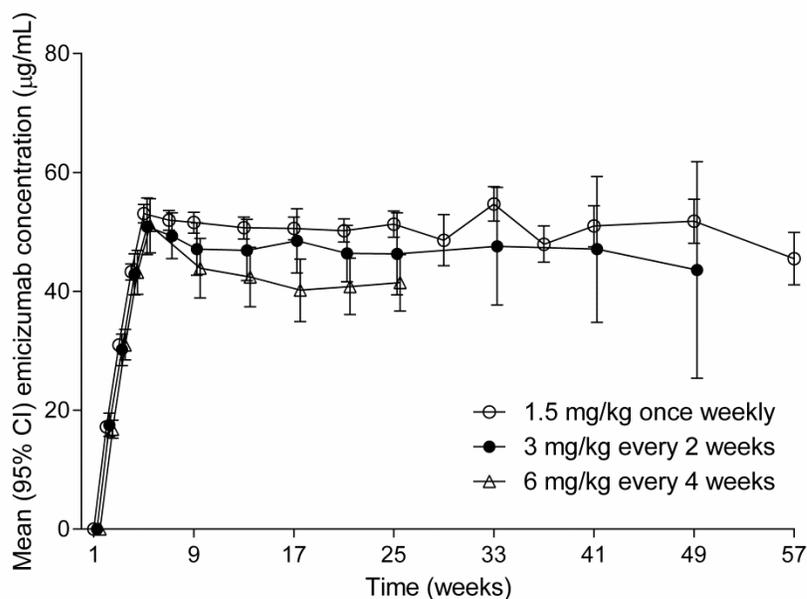
3.2.1 ABSORCIÓN

Después de la administración s.c. en pacientes con hemofilia A, la semivida de absorción fue de 1,6 días.

Tras múltiples administraciones s.c. de 3 mg/kg 1 vez por semana durante las 4 primeras semanas en pacientes con hemofilia A, la media de las concentraciones plasmáticas mínimas (C_{\min}) del emicizumab alcanzaron un valor de $52,6 \pm 13,6$ µg/ml en la semana 5. La media mantenida de las concentraciones plasmáticas mínimas de emicizumab en el estado de equilibrio fue de 51,1 µg/ml, 46,7 µg/ml y 38,3 µg/ml con las dosis de mantenimiento recomendadas de 1,5 mg/kg 1 vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas, respectivamente (figura 1, tabla 18).

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**

Figura 1: Media (IC 95 %) de las concentraciones mínimas de emicizumab con las dosis de mantenimiento



Mean (95% CI) emicizumab concentration (µg/mL): Media (IC 95 %) de la concentración de emicizumab (µg/ml); *Time (weeks):* Tiempo (semanas); *1.5 mg/kg once weekly:* 1,5 mg/kg 1 vez por semana; *3 mg/kg every 2 weeks:* 3 mg/kg cada 2 semanas; *6 mg/kg every 4 weeks:* 6 mg/kg cada 4 semanas.

La media (\pm DE) de la C_{\min} , la C_{\max} y la razón C_{\max}/C_{\min} en el estado de equilibrio con las dosis de mantenimiento recomendadas de 1,5 mg/kg 1 vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas se presentan en la tabla 18.

Tabla 18 Media (\pm DE) de las concentraciones de emicizumab en el estado de equilibrio

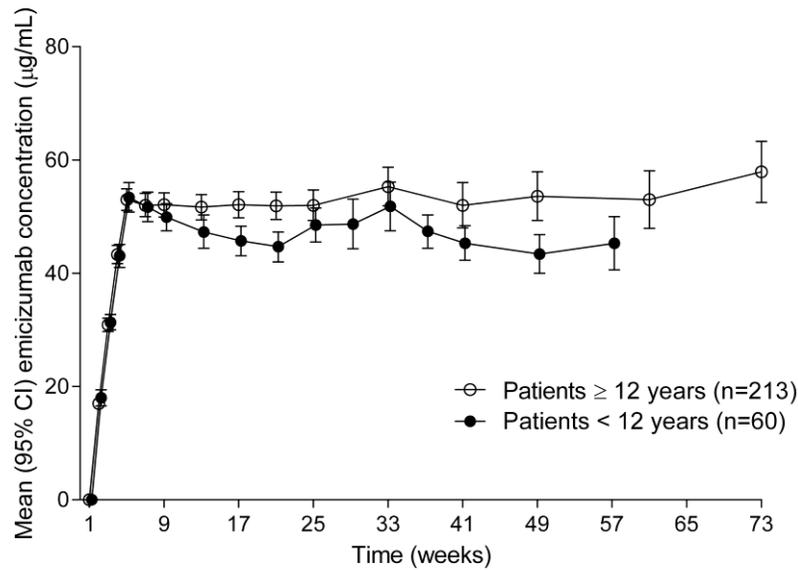
Parámetros	Dosis de mantenimiento		
	1,5 mg/kg 1 v/sem	3 mg/kg c/2sem	6 mg/kg c/4sem
$C_{\max, eq}$ (µg/ml)	54,9 \pm 15,9	58,1 \pm 16,5	66,8 \pm 17,7
$C_{media, eq}$ (µg/ml)	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7
$C_{\min, eq}$ (µg/ml)	51,1 \pm 15,3	46,7 \pm 16,9	38,3 \pm 14,3
Razón C_{\max}/C_{\min}	1,08 \pm 0,03	1,26 \pm 0,12	1,85 \pm 0,46

1 v/sem: 1 vez por semana; c/2sem: cada 2 semanas; c/4sem: cada 4 semanas; $C_{media, eq}$: concentración media en el estado de equilibrio; $C_{\max, eq}$: concentración plasmática máxima en el estado de equilibrio; $C_{\min, eq}$: concentración mínima en el estado de equilibrio. Parámetros farmacocinéticos obtenidos del modelo farmacocinético poblacional.

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Se observaron perfiles farmacocinéticos similares tras la administración 1 vez por semana (3 mg/kg por semana durante 4 semanas, y a continuación 1,5 mg/kg por semana) en adultos y adolescentes (≥ 12 años) y en niños (< 12 años) (v. figura 2).

Figura 2: Curvas de la media de la concentración plasmática de emicizumab frente al tiempo en pacientes ≥ 12 años (estudios HAVEN 1 y HAVEN 3) en comparación con los pacientes < 12 años (estudio HAVEN 2)



Mean (95% CI) emicizumab concentration (µg/mL): Media (IC 95 %) de la concentración de emicizumab (µg/ml); *Time (weeks):* Tiempo (semanas); *Patients ≥ 12 years:* Pacientes ≥ 12 años; *Patients < 12 years:* Pacientes < 12 años.

En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta después de la administración s.c. de 1 mg/kg fue del 80,4 % al 93,1 % dependiendo del lugar de la inyección. Se observaron perfiles farmacocinéticos similares tras la administración s.c. en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo. El emicizumab puede administrarse indistintamente en estas localizaciones anatómicas (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

3.2.2 DISTRIBUCIÓN

Después de administrar una dosis intravenosa (i.v.) única de 0,25 mg/kg de emicizumab a sujetos sanos, el volumen de distribución en el estado de equilibrio fue de 106 ml/kg (es decir, 7,4 l en el caso de un adulto de 70 kg). El emicizumab no está destinado al uso i.v. (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

El volumen aparente de distribución (V/F), calculado a partir del análisis farmacocinético poblacional, en pacientes con hemofilia A tras administrar múltiples dosis de emicizumab fue de 10,4 l.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

3.2.3 METABOLISMO

No se ha estudiado el metabolismo del emicizumab. Los anticuerpos del tipo de la IgG se catabolizan principalmente mediante proteólisis lisosómica y luego se eliminan del organismo o se reutilizan.

3.2.4 ELIMINACIÓN

Después de la administración i.v. de 0,25 mg/kg a sujetos sanos, el aclaramiento total del emicizumab fue de 3,26 ml/kg al día (es decir, 0,228 l/d en el caso de un adulto de 70 kg) y la media de la semivida terminal fue de 26,7 días.

Después de administrar una sola inyección s.c. a sujetos sanos, la semivida de eliminación fue de aproximadamente 4-5 semanas.

Tras administrar múltiples inyecciones s.c. a pacientes con hemofilia A, el aclaramiento aparente fue de 0,272 l al día y la semivida aparente de eliminación fue de 26,8 días.

Linealidad de la dosis

El emicizumab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con hemofilia A en el intervalo de dosis de 0,3-6 mg/kg 1 vez por semana tras la administración s.c.

3.2.5 FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían una función renal normal ($N = 332$; aclaramiento de creatinina [CLCr] ≥ 90 ml/min) o insuficiencia renal leve ($N = 27$; CLCr de 60-89 ml/min). Solo 2 pacientes tenían una insuficiencia renal moderada (CLCr de 30-59 ml/min). Ningún paciente presentaba una insuficiencia renal grave. La insuficiencia renal leve o moderada no pareció repercutir en la farmacocinética del emicizumab (v. también 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían una función hepática normal (bilirrubina y AST por debajo o en el límite superior de la normalidad [LSN]; $N = 300$) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina por debajo o en el LSN y AST por encima del LSN o bilirrubina $< 1,0$ - $1,5$ veces por encima del LSN y cualquier valor de AST; $N = 51$). Solo 6 pacientes tenían una insuficiencia hepática moderada (bilirrubina de 1,5 a ≤ 3 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST). La insuficiencia hepática leve o moderada no afectó a la farmacocinética del emicizumab (v. también 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*). La insuficiencia hepática se definió según los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

Pacientes pediátricos

El efecto de la edad en la farmacocinética del emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 5 lactantes (de ≥ 1 mes a < 2 años), 55 niños (de ≥ 2 años a < 12 años) y 50 adolescentes (de 12 a ≤ 18 años) con hemofilia A. La edad no afectó a la farmacocinética del emicizumab en los pacientes pediátricos (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Pacientes geriátricos

El efecto de la edad en la farmacocinética del emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 13 pacientes de 65 años y mayores (ningún paciente era mayor de 75 años). La biodisponibilidad relativa disminuyó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del emicizumab entre los pacientes < 65 años y los pacientes ≥ 65 años.

Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con hemofilia A mostraron que la raza no afecta a la farmacocinética del emicizumab.

Sexo

Los datos limitados obtenidos en pacientes de sexo femenino apuntan a que el sexo no afectó a la farmacocinética del emicizumab.

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos preclínicos no revelaron especiales riesgos para el ser humano teniendo en cuenta los estudios de toxicidad aguda y por dosis repetidas, incluidas las variables farmacológicas de valoración de la seguridad y las variables de valoración de la toxicidad para la función reproductora.

3.3.1 CARCINOGENICIDAD

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinógeno del emicizumab.

3.3.2 GENOTOXICIDAD

No se han llevado a cabo estudios para determinar el potencial mutágeno del emicizumab.

3.3.3 TRASTORNOS DE LA FECUNDIDAD

El emicizumab no causó ningún cambio toxicológico en los órganos reproductores de macacos cangrejeros macho o hembra con la administración por vía s.c. de dosis de hasta 30 mg/kg por semana en estudios de toxicidad general de hasta 26 semanas de duración y con la administración por vía i.v. de dosis de hasta 100 mg/kg por semana en un estudio de toxicidad general de 4 semanas de duración.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0

3.3.4 TOXICIDAD PARA LA FUNCIÓN REPRODUCTORA

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

3.3.5 OTROS EFECTOS

En un estudio *in vitro* de liberación de citocinas en el que se utilizó sangre completa de adultos sanos, las concentraciones de citocinas inducidas por el emicizumab fueron comparables a las inducidas por otros anticuerpos de bajo riesgo.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

HEMLIBRA no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

Periodo de validez: *conforme al registro local.*

Conservación: Almacenar en refrigeración entre 2°C -8°C.

No debe congelarse.

No debe agitarse.

Manténgase el vial dentro de su caja de cartón para protegerlo de la luz.

Una vez fuera del refrigerador, los viales que no se hayan abierto pueden mantenerse a temperatura ambiente (inferior a 30 °C) durante 7 días.

Tras la conservación a temperatura ambiente, los viales no abiertos pueden ponerse de nuevo en el refrigerador. El tiempo acumulado de conservación a temperatura ambiente no debe ser superior a 7 días.

**4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO,
MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

La solución de HEMLIBRA es estéril, no lleva conservantes y está lista para usarse en inyección s.c. sin necesidad de dilución.

La solución de HEMLIBRA debe examinarse visualmente antes de su administración por si presentara partículas o cambios de color. HEMLIBRA es una solución de incolora a ligeramente amarilla. La solución de HEMLIBRA debe desecharse si contiene partículas visibles o si el producto presenta cambios de color.

Los viales de la solución inyectable de HEMLIBRA son de un solo uso exclusivamente.

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para extraer la solución de HEMLIBRA del vial e inyectarla por vía s.c.

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Véanse a continuación los criterios de selección para las opciones de dispositivos recomendadas:

Se debe usar una jeringa de 1 ml para una inyección de hasta 1 ml de solución de HEMLIBRA. Las dosis de HEMLIBRA superiores a 1 ml y hasta 2 ml se deben administrar con una jeringa de 2-3 ml.

Consúltense en el documento de *Instrucciones de uso* de HEMLIBRA las instrucciones de manipulación al combinar viales en una misma jeringa. Cuando se combinen viales para administrar la dosis prescrita, no debe usarse en una sola jeringa el contenido de viales de HEMLIBRA de concentraciones diferentes (30 mg/ml y 150 mg/ml).

Los criterios recomendados para las jeringas y las agujas se han definido para garantizar la administración correcta y segura de HEMLIBRA. Estos criterios se basan en cuestiones relativas a la manipulación (por ejemplo: precisión de la dosificación, inyección s.c.), en las características de HEMLIBRA (por ejemplo: viscosidad) y en la compatibilidad entre HEMLIBRA y los materiales del dispositivo.

Jeringa de 1 ml

Criterios: jeringa de polipropileno o policarbonato transparente con cono Luer-Lock™ (si no se comercializa localmente, puede usarse una jeringa con cono Luer Slip), graduación de 0,01 ml, estéril, solo para inyección, de un solo uso, sin látex y apirógena.

Jeringa de 2-3 ml

Criterios: jeringa de polipropileno o policarbonato transparente con cono Luer-Lock™ (si no se comercializa localmente, puede usarse una jeringa con cono Luer Slip), graduación de 0,1 ml, estéril, solo para inyección, de un solo uso, sin látex y apirógena.

Aguja de transferencia

Criterios: acero inoxidable con conexión Luer-Lock™ (si no se comercializa localmente, puede usarse una jeringa con conexión Luer Slip), estéril, de calibre 18 G, de 2,54 cm (1") a 3,81 cm (1½") de longitud, punta roma o monobiselada (o semirroma), de un solo uso, sin látex y apirógena.

Aguja de transferencia con filtro:

Criterios: acero inoxidable con conexión Luer-Lock (si no se comercializa localmente, se puede usar una conexión Luer Slip), estéril, de calibre 18 G, de 2,54 cm (1") a 3,81 cm (1½") de longitud, punta roma o monobiselada (o semirroma), de un solo uso, sin látex, con un filtro de 5 µm y apirógena.

Adaptador del vial:

Criterios: policarbonato con conexión Luer-Lock, estéril, que se ajuste a un diámetro externo del cuello del vial de 15 mm, de un solo uso, sin látex y apirógeno.

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Aguja de inyección

Criterios: acero inoxidable con conexión Luer-Lock™ (si no se comercializa localmente, puede usarse una jeringa con conexión Luer Slip), estéril, de calibre 26 G (intervalo aceptable: 25-27 G), de 0,95 cm de longitud (3/8") preferentemente o de 1,27 cm (1/2") como máximo, de un solo uso, sin látex y apirógena, preferentemente incluido el elemento de seguridad de la aguja.

Después de la transferencia del vial a la jeringa, el medicamento debe usarse inmediatamente, dado que no contiene conservantes antimicrobianos.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre HEMLIBRA, las jeringas y las agujas recomendadas.

Eliminación de las jeringas y agujas

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas, se seguirán estrictamente los siguientes procedimientos:

- Nunca se deben reutilizar las agujas, ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente. Deben seguirse las normas locales de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados.

Aguja de transferencia con filtro

(para transferir HEMLIBRA del vial a la jeringa)



De arriba abajo: Transfer Needle with Filter; (For transfer of HEMLIBRA from vial to syringe).

De arriba abajo: Aguja de transferencia con filtro; (para transferir HEMLIBRA del vial a la jeringa).

Instrucciones de uso Hemlibra Inyección Vial(es) monodosis

Hemlibra (emicizumab RO5534262)

CDS 9.0

Antes de inyectar Hemlibra, es necesario que lea, comprenda y siga las instrucciones de uso. Su médico debe indicarle cómo preparar, medir e inyectar Hemlibra correctamente antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.

Información importante:

- **No** se inyecte ni administre la inyección a otra persona a menos que su médico le haya enseñado cómo hacerlo.
- Compruebe si el nombre Hemlibra figura en la caja y en la etiqueta del vial.
- Antes de abrir el vial, lea la etiqueta del mismo para asegurarse de que tiene la dosis farmacéutica correcta del medicamento para administrarse la dosis recetada. Quizá necesite usar más de 1 vial para administrarse la dosis correcta.
- Compruebe la fecha de caducidad que figura en la caja y en la etiqueta del vial. **No** utilice el medicamento si ha vencido la fecha de caducidad.
- **Use el vial una vez solo.** Después de inyectar la dosis, deseche el resto de Hemlibra que quede en el vial. No guarde el resto del medicamento que queda en el vial para usarlo posteriormente.
- **Utilice únicamente las jeringas, agujas de transferencia y agujas de inyección que le recete su médico.**
- **Use las jeringas, agujas de transferencia y agujas de inyección solo una vez. Elimine las jeringas y agujas que haya utilizado.**
- Si la dosis que le han recetado es superior a 2 ml, será necesario aplicar más de una inyección subcutánea de Hemlibra; póngase en contacto con su médico para que le dé las instrucciones para la inyección.
- Debe inyectar Hemlibra únicamente bajo la piel.

Conservación de los viales, las agujas y las jeringas de Hemlibra:

- Mantenga el vial en la caja original para proteger el medicamento de la luz.
- Mantenga los viales, las agujas y las jeringas fuera de la vista y el alcance de los niños. Conserve el vial en el refrigerador.
- **No** congele el vial.
- **No** agite el vial.
- Saque el vial del refrigerador 15 minutos antes de usarlo, y deje que alcance la temperatura ambiente (inferior a 30 °C) antes de preparar una inyección.
- Una vez fuera del refrigerador, los viales que no se hayan abierto pueden mantenerse a temperatura ambiente durante 7 días. Tras la conservación a temperatura ambiente, los viales que no se hayan abierto pueden ponerse de nuevo

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

en el refrigerador. El período total de conservación fuera del refrigerador y a temperatura ambiente no debe ser superior a 7 días.

- Elimine los viales que hayan estado a temperatura ambiente durante más de 7 días o que hayan estado a temperaturas superiores a 30 °C.
- Mantenga secas la aguja de transferencia, la aguja de inyección y la jeringa.

Inspección del medicamento y del material para la inyección:

- Reúna todos los elementos que se enumeran a continuación para preparar y administrar la inyección.
- **Compruebe** la fecha de caducidad que figura en la caja, en la etiqueta del vial o en los elementos que se enumeran a continuación. **No use** el medicamento si ha vencido la fecha de caducidad.
- **No use** el vial si:
 - el medicamento está turbio, opaco o tiene color;
 - el medicamento contiene partículas;
 - falta la tapa que cubre el tapón del vial.
- Inspeccione todos los elementos para detectar cualquier daño. **No los use** si parecen estar dañados o si se han caído.
- Colóquelos sobre una superficie de trabajo limpia, plana y bien iluminada.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0

ELEMENTOS INCLUIDOS EN LA CAJA:

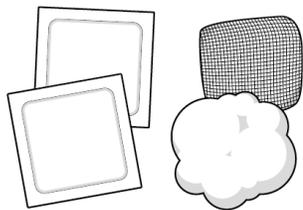


- **Vial con el medicamento**



- **Instrucciones de uso de HEMLIBRA**

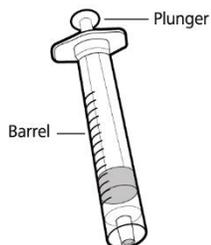
ELEMENTOS NO INCLUIDOS EN LA CAJA:



- **Toallitas impregnadas en alcohol**

Nota: Si necesita usar más de 1 vial para inyectar la dosis recetada, tendrá que utilizar una nueva toallita impregnada en alcohol para cada vial.

- **Gasa**
- **Torunda de algodón**

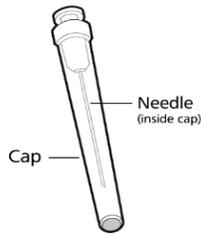


- **Jeringa**

Nota: Para inyectar un volumen de hasta 1 ml, use una jeringa de **1 ml**.

Para inyectar un volumen entre 1 ml y 2 ml, utilice una jeringa de **2 ml o 3 ml**.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0

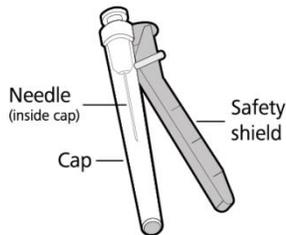


De arriba abajo: Needle; Cap
De arriba abajo: Aguja; Capuchón de la aguja

- **Aguja de transferencia de calibre 18G con filtro de 5 micrómetros**

Nota: Si necesita usar más de 1 vial para inyectar la dosis recetada, tendrá que utilizar una nueva aguja de transferencia para cada vial.

No utilice la aguja de transferencia para inyectar el medicamento



De arriba abajo: Needle (inside cap); Safety shield; Cap
De arriba abajo: Aguja (dentro del capuchón); Dispositivo de seguridad; Capuchón

- **Aguja de inyección de calibre 26G con dispositivo de seguridad**

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



- **Recipiente para objetos punzocortantes**

Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Preparación:

- Antes de usar el vial (o los viales), deje que alcance la temperatura ambiente colocándolo durante 15 minutos sobre una superficie plana y limpia, sin exposición a la luz solar directa.
- No intente templar el vial de ninguna otra manera.
- **Lávese bien las manos** con agua y jabón.

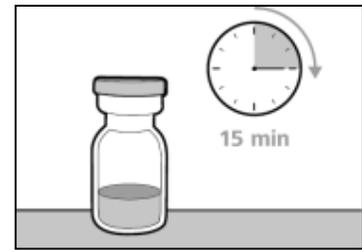


Figura A

Selección y preparación de un lugar de inyección:

- Limpie la zona de inyección elegida usando una toallita impregnada en alcohol.
- Deje que la piel se seque durante unos 10 segundos. No toque, abanique o sople sobre la zona limpia antes de aplicar la inyección.

Como lugar de inyección, **puede usar:**

- El muslo (parte delantera y central).
- La zona del vientre (abdomen), excepto en la zona de unos 5 cm alrededor del ombligo.
- La zona externa de la parte superior del brazo (solo si la inyección la aplica un cuidador).
- Para cada inyección debe usar un lugar diferente, que esté como mínimo a 2,5 cm de la zona utilizada para la inyección anterior.
- No aplique la inyección en zonas que podrían irritarse con el uso de un cinturón o con la cinturilla de la ropa. No administre la inyección en lunares, cicatrices, hematomas o zonas donde la piel esté sensible, enrojecida, dura o lesionada.

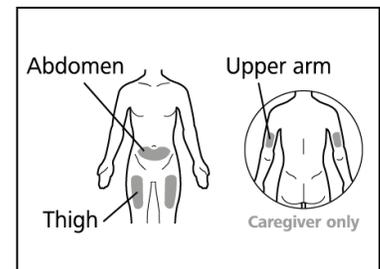


Figura B

De arriba abajo: Upper arm;
Thigh; Caregiver only

De arriba abajo: Abdomen;
Parte superior del brazo;

Preparación de la jeringa para la inyección:

- No toque las agujas expuestas ni las coloque sobre una superficie cuando ya haya retirado el capuchón.
- Una vez llena la jeringa con el medicamento, se debe aplicar la inyección de inmediato.
- Tras retirar el capuchón de la aguja de inyección, el medicamento que está en la jeringa debe inyectarse bajo la piel en un plazo máximo de 5 minutos. Si la aguja entra en contacto con alguna superficie, no use la jeringa.

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**

- **Elimine todos los viales, agujas, tapas de los viales o capuchones de las agujas de inyección usados y las jeringas utilizadas en un recipiente para objetos punzocortantes.**

Información importante - Después de aplicar la inyección:

- No frote el lugar de la inyección.
- **Si ve gotas de sangre en el lugar de la inyección, puede presionar sobre esta zona con una torunda de algodón o una gasa estéril durante al menos 10 segundos, hasta que cese la hemorragia.**
- Si hubiera un hematoma (una pequeña zona de hemorragia debajo de la piel), también se puede presionar suavemente la zona con una bolsa de hielo o de gel frío. Si no cesa la hemorragia, póngase en contacto con su médico.

Eliminación del medicamento y del material para la inyección:

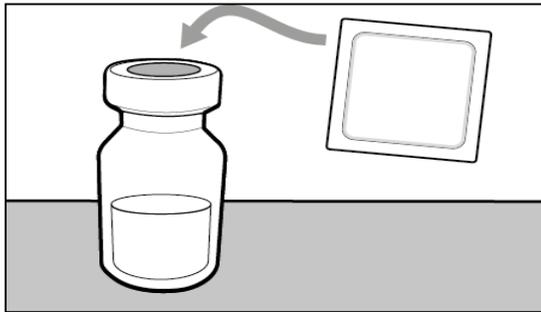
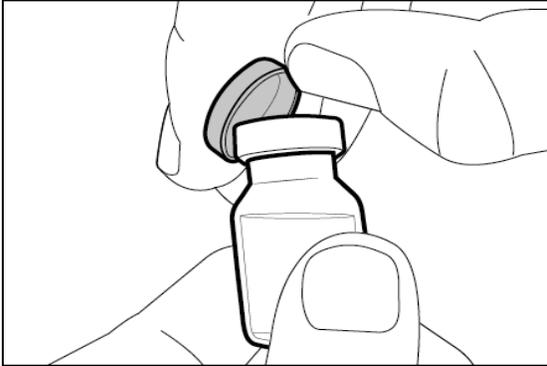
Importante: Mantenga siempre el recipiente para objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.

- Elimine las agujas y las jeringas usadas en un recipiente para objetos punzocortantes inmediatamente después de utilizarlas. No tire ninguna aguja o jeringa suelta en la basura doméstica.
- Si no cuenta con un recipiente para objetos punzocortantes, puede utilizar un recipiente doméstico que:
 - sea de plástico resistente;
 - pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a las perforaciones para que los objetos punzocortantes no puedan atravesarla;
 - se mantenga en posición vertical y estable durante el uso;
 - sea hermético;
 - esté debidamente etiquetado para advertir de que en su interior hay residuos peligrosos.
- Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las normas locales sobre la forma correcta de eliminar dichos recipientes.
- No tire a la basura doméstica ningún recipiente para objetos punzocortantes usado, a no ser que las normas locales lo permitan. No recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**

1. PREPARACIÓN

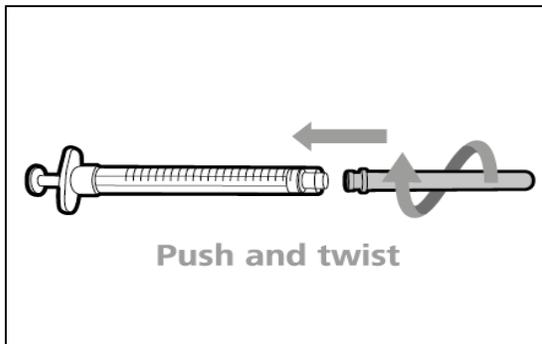
Paso 1. Retire la tapa que cubre el vial y limpie la parte superior del vial



- Retire la tapa que cubre el vial.
- Elimine la tapa que cubre el vial en el recipiente para objetos punzocortantes.

- Limpie la parte superior del tapón del vial con una toallita impregnada en alcohol.

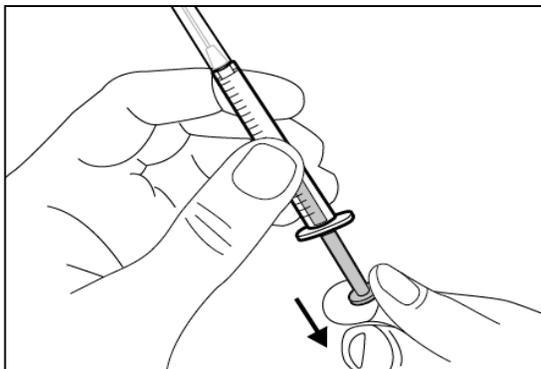
Paso 2. Inserte la aguja de transferencia con filtro en la jeringa



- **Presione la aguja de transferencia con filtro contra la jeringa y gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente insertada**

De arriba abajo: Push and twist.

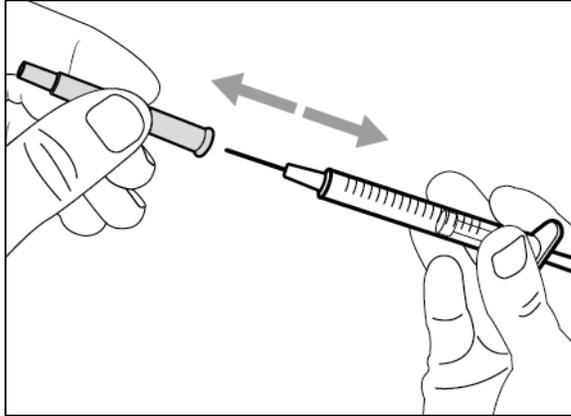
De arriba abajo: Presione y gire.



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

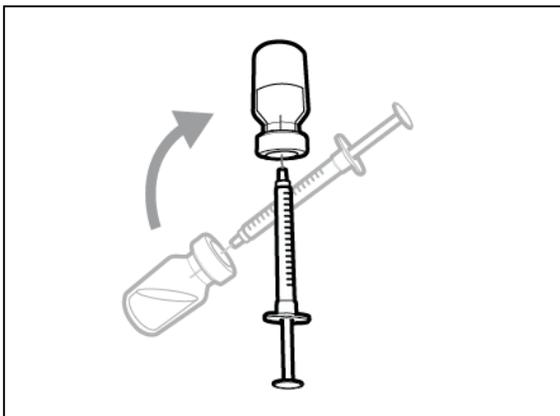
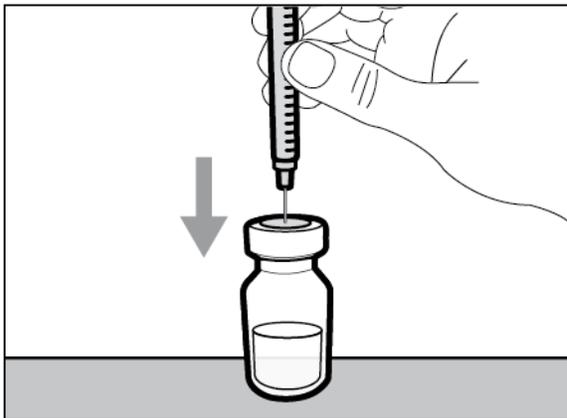
Hemlibra (emicizumab RO5534262) CDS 9.0

Paso 3. Retire el capuchón de la aguja de transferencia



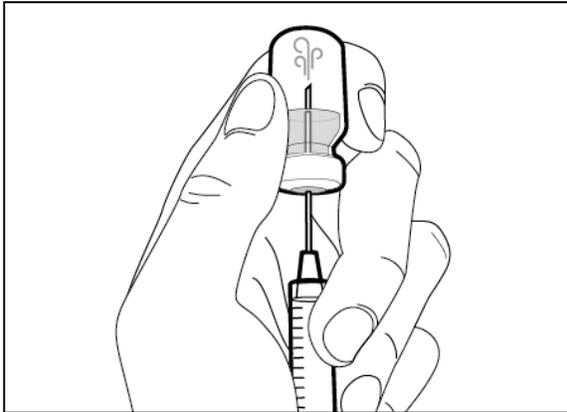
- Sostenga la jeringa por el cuerpo, con la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.
- Retire con cuidado del capuchón de la aguja de transferencia, tirando recto del capuchón y alejándolo de su cuerpo. No tire el capuchón. Ponga el capuchón de la aguja de transferencia sobre una superficie plana y limpia. Tendrá que volver a poner el capuchón a la aguja de transferencia después de transferir el medicamento.
- Después de haber retirado el capuchón, no toque la punta de la aguja ni la coloque sobre una superficie.

Paso 4: Inyecte aire en el vial



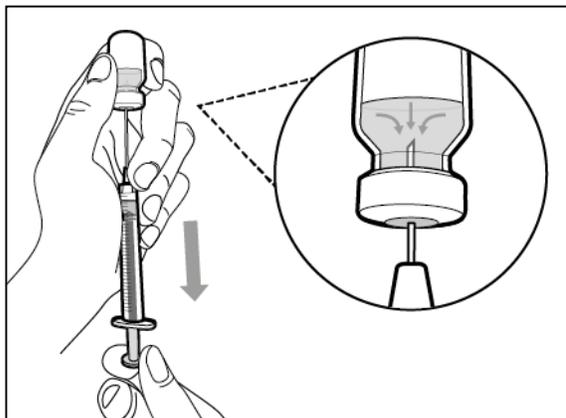
- Mantenga el vial sobre una superficie de trabajo plana e inserte la aguja de transferencia perpendicularmente en el centro del tapón del vial.
- Mantenga la aguja en el vial y ponga el vial boca abajo.

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**



- Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el émbolo para inyectar el aire de la jeringa, por encima del medicamento.
- Mantenga el dedo presionado contra el émbolo de la jeringa.
- No inyecte aire en el medicamento, porque se pueden formar burbujas o espuma.

Paso 5: Transfiera el medicamento a la jeringa

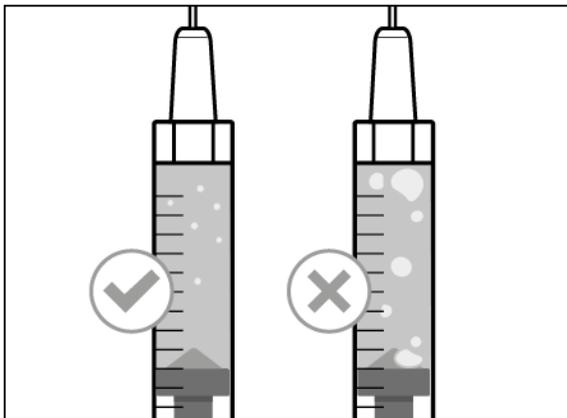
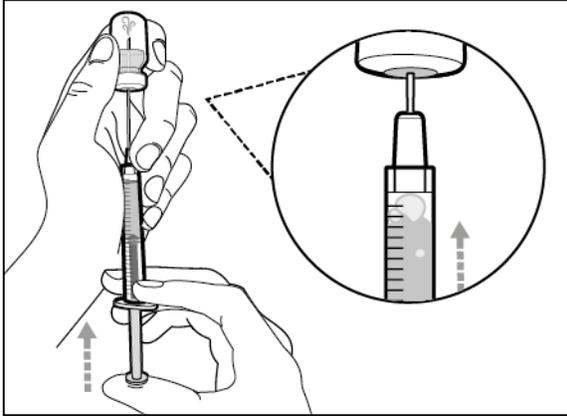


- Deslice la punta de la aguja hacia abajo de modo que quede dentro del medicamento.
- Tire lentamente del émbolo para impedir que se formen burbujas o espuma. Llene la jeringa con una cantidad de medicamento superior a la que necesita para administrar la dosis recetada.
- Tenga cuidado para no sacar por completo el émbolo de la jeringa.

Importante: Si la dosis recetada es superior a la cantidad de medicamento que hay en el vial, extraiga todo el medicamento y pase ahora al apartado «Combinación de los viales».

Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0

Paso 6. Extraiga las burbujas de aire



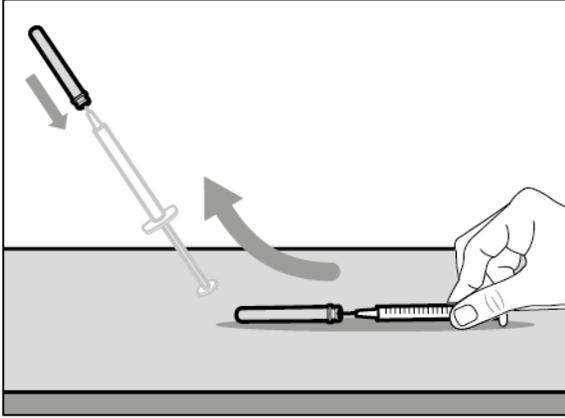
- Mantenga la aguja en el vial y compruebe si hay burbujas de aire grandes en la jeringa. La presencia de burbujas de aire grandes puede reducir la dosis administrada.
- **Elimine las burbujas de aire más grandes golpeando** suavemente el cuerpo de la jeringa con los dedos para hacer que las burbujas suban a la parte superior de la jeringa. Mueva la punta de la aguja hasta situarla **por encima del medicamento** y empuje el émbolo lentamente hacia arriba para eliminar las burbujas de aire de la jeringa.
- Si la cantidad del medicamento que hay en la jeringa es igual o inferior a la dosis recetada, mueva la punta de la aguja hacia el **interior del medicamento** y lentamente **tire** del émbolo hacia atrás hasta que tenga una cantidad de medicamento **superior** a la que se necesita para administrar la **dosis recetada**.
- Tenga cuidado para no sacar por completo el émbolo de la jeringa.
- Repita estos pasos hasta que haya eliminado las burbujas de aire más grandes.

Nota: Antes de ir al paso siguiente, asegúrese de que la jeringa contenga la cantidad suficiente del medicamento para administrar la dosis completa. Si no puede extraer todo el medicamento, invierta el vial, poniéndolo en posición vertical, para llegar a la cantidad restante.

! **No** use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento, ya que esto podría causar dolor y hemorragia.

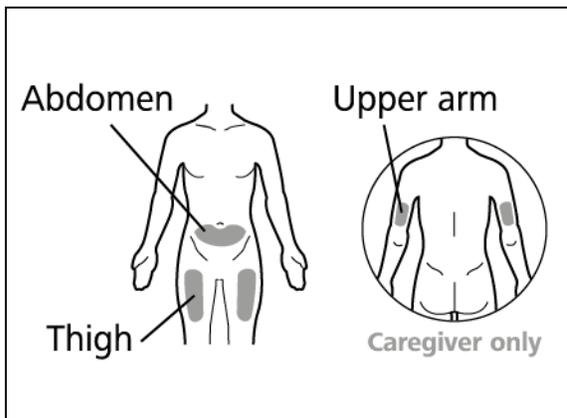
2. INYECCIÓN

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



- Retire del vial la jeringa con la aguja de transferencia.
- **Usando una mano, introduzca** la aguja de transferencia en el capuchón y haga un **movimiento hacia arriba** para que la aguja levante el capuchón y quede cubierta por este.
- Cuando la aguja ya esté cubierta, use **una mano** para presionar el capuchón de la aguja de transferencia contra la jeringa de modo que quede completamente ajustado; así evitar pincharse accidentalmente con la aguja.

Paso 8. Limpie el lugar de inyección



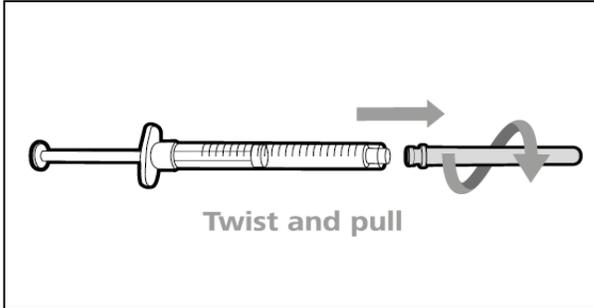
De arriba abajo: Abdomen, Upper arm,
Thigh, Caregiver only.

De arriba abajo: Abdomen, Parte superior
del brazo, Muslo, Solo el cuidador.

- Seleccione y **limpie** el lugar de inyección con una toallita impregnada en alcohol.

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**

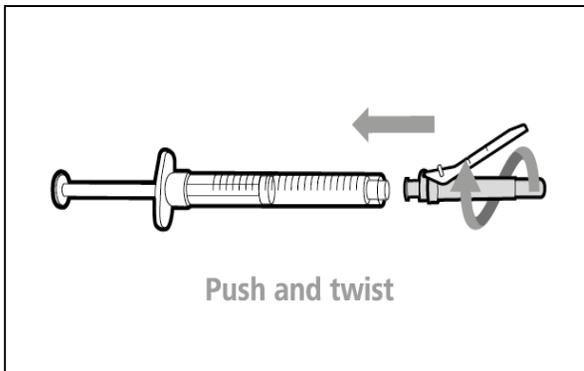
Paso 9. Retire la aguja de transferencia



De arriba abajo: Twist and pull.
De arriba abajo: Gire y retire.

- Retire la aguja de transferencia de la jeringa girándola en sentido antihorario y tirando suavemente.
- Elimine la aguja de transferencia utilizada introduciéndola en un recipiente para objetos punzocortantes.

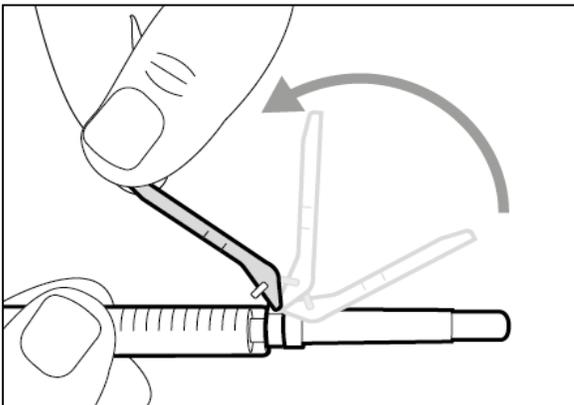
Paso 10. Inserte la aguja de inyección en la jeringa



De arriba abajo: Push and twist.
De arriba abajo: Empuje y gire.

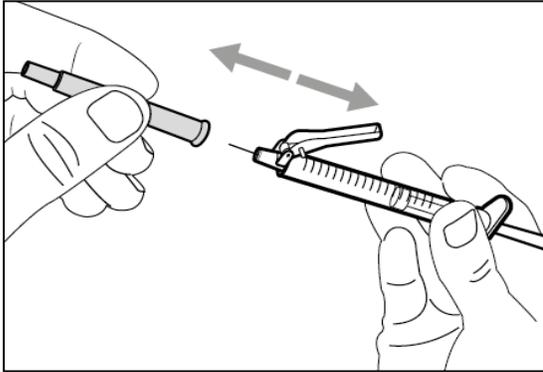
- Presione la aguja de inyección contra la jeringa y gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente insertada.

Paso 11. Mueva el dispositivo de seguridad



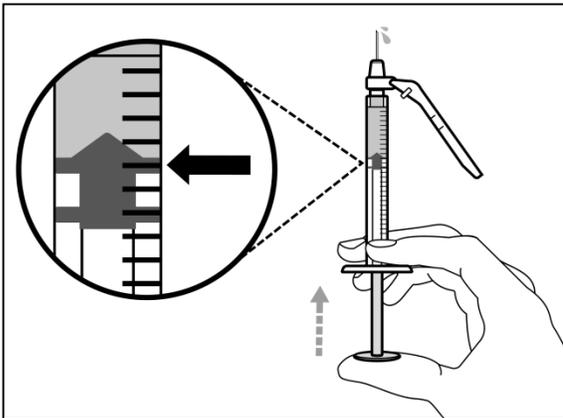
- Mueva el dispositivo de seguridad en dirección opuesta a la aguja, **hacia** el cuerpo de la jeringa.

Paso 12. Retire el capuchón de la aguja de inyección



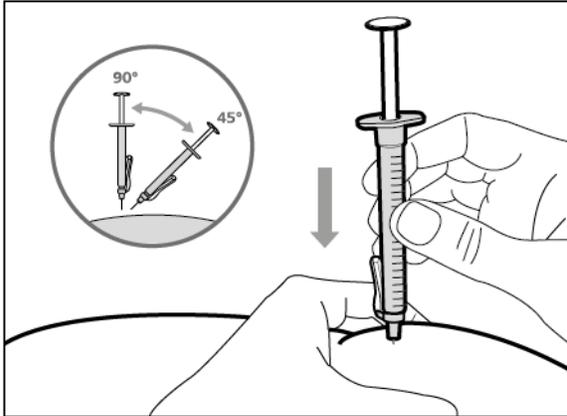
- **Con cuidado**, retire el capuchón de la aguja de inyección en línea recta con la jeringa.
- Elimine el capuchón en el recipiente para objetos punzocortantes.
- **No toque** la punta de la aguja ni deje que entre en contacto con ninguna superficie.
- Tras retirar el capuchón de la aguja de inyección, el medicamento que está en la jeringa debe inyectarse en un plazo máximo de 5 minutos.

Paso 13. Ajuste el émbolo a la dosis recetada



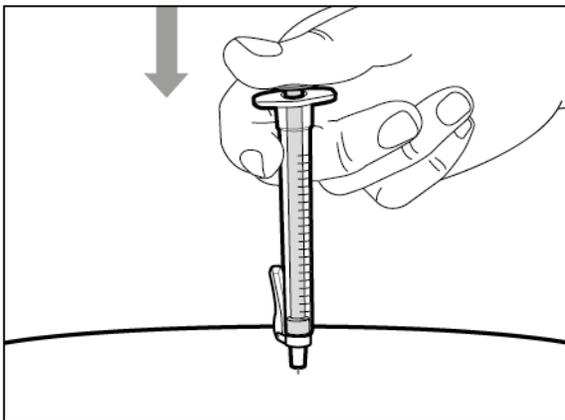
- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, y presione lentamente el émbolo hasta llegar a la dosis recetada.
- **Compruebe la dosis** y asegúrese de que el borde superior del émbolo coincide con la marca de la jeringa que indica la dosis recetada.

**Paso 14. Inyección subcutánea
(debajo de la piel)**



- Pellizque el lugar elegido para la inyección e inserte completamente la aguja en un **ángulo de 45° a 90°** con un movimiento rápido y firme. **No** sujete la jeringa por el émbolo ni lo presione mientras inserta la aguja.
- Mantenga la posición de la jeringa y suelte el lugar de inyección que pellizcó.

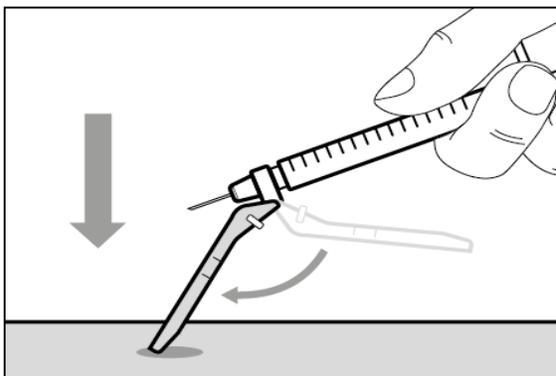
Paso 15. Inyecte el medicamento



- Inyecte lentamente todo el medicamento empujando con suavidad el émbolo hasta el fondo.
- Retire la aguja y la jeringa del lugar de inyección en el mismo ángulo en que la introdujo.

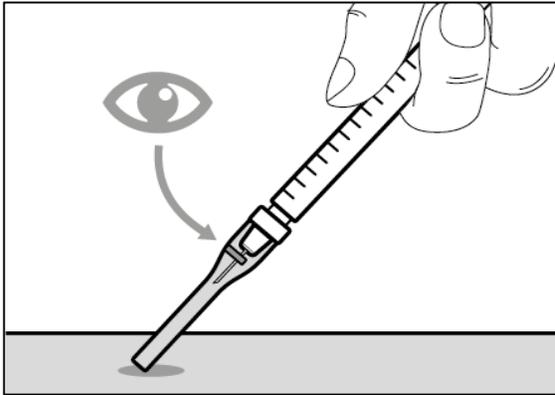
3. ELIMINACIÓN

**Paso 16. Cubra la aguja con el
dispositivo de seguridad**



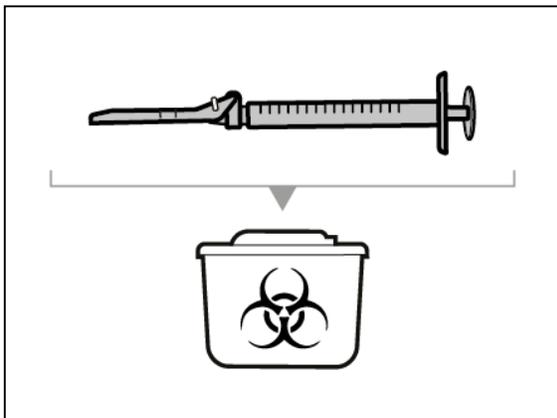
- Desplace el dispositivo de seguridad hacia delante, en un ángulo de 90°, alejándolo del cuerpo de la jeringa.
- Sujete la jeringa con una mano y **presione el dispositivo de seguridad** contra una superficie plana mediante un movimiento firme y rápido hasta que escuche un «clic».

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**



- Si no escucha un clic, compruebe si la aguja ha quedado totalmente cubierta por el dispositivo de seguridad.
- Mantenga los dedos por detrás del dispositivo de seguridad y lejos de la aguja en todo momento.
- **No** retire la aguja de inyección de la jeringa.

Paso 17. Elimine la jeringa y la aguja

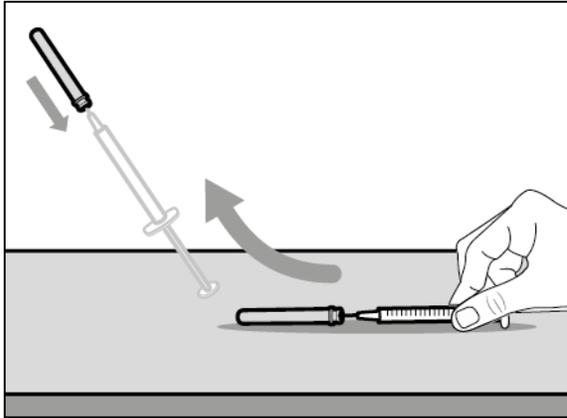


- Introduzca **las** agujas y las jeringas utilizadas en un recipiente para objetos punzocortantes inmediatamente después de usarlas. Para obtener más información, consulte el apartado «Eliminación del medicamento y del material para la inyección».
- No** intente retirar la aguja de inyección de la jeringa usada.
- No vuelva a colocar el capuchón** en la aguja de inyección.
- **Importante:** Mantenga siempre el recipiente para objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.
 - Elimine todos capuchones, viales, agujas y jeringas utilizados en un recipiente para objetos punzocortantes.

Combinación de los viales

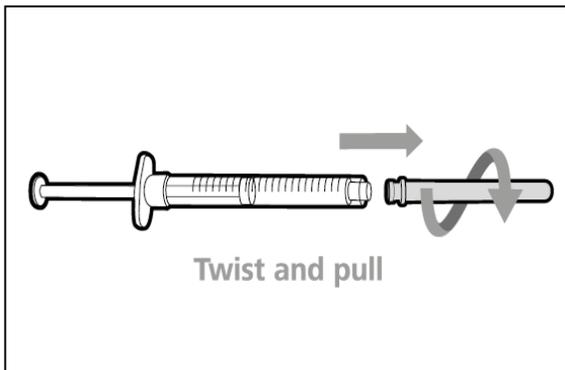
Si necesita utilizar más de 1 vial para obtener la dosis recetada, siga estos pasos después de haber extraído el medicamento del primer vial:

Paso A. Vuelva a poner el capuchón a la aguja de transferencia



- Retire la jeringa con la aguja de transferencia del primer vial.
- **Usando una mano**, introduzca la aguja de transferencia en el capuchón y **haga un movimiento hacia arriba** para que la aguja levante el capuchón y quede cubierta por este.
- Cuando la aguja ya esté cubierta, con **una mano** empuje el capuchón de la aguja de transferencia hacia la jeringa para que quede completamente insertado; así evitará pincharse accidentalmente con la aguja.

Paso B. Retire la aguja de transferencia

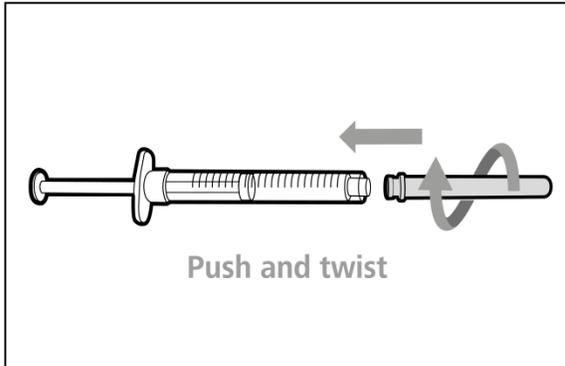


De arriba abajo: Twist and pull.
De arriba abajo: Gire y retire.

- Retire la aguja de transferencia de la jeringa girándola en sentido antihorario y tirando suavemente.
- Elimine la aguja de transferencia utilizada introduciéndola en un recipiente para objetos punzocortantes.

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**

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

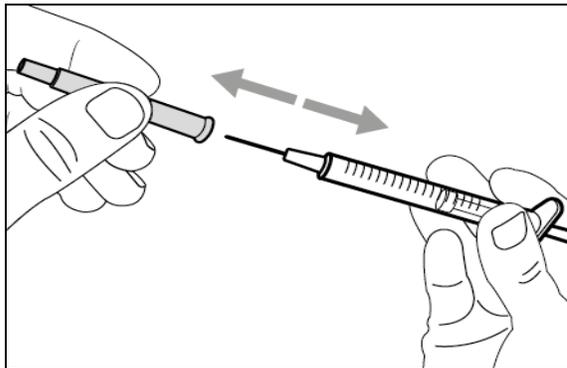


De arriba abajo: Push and twist.
De arriba abajo: Empuje y gire.

Nota: Debe usar una nueva aguja de transferencia con filtro cada vez que extraiga el medicamento de un vial nuevo.

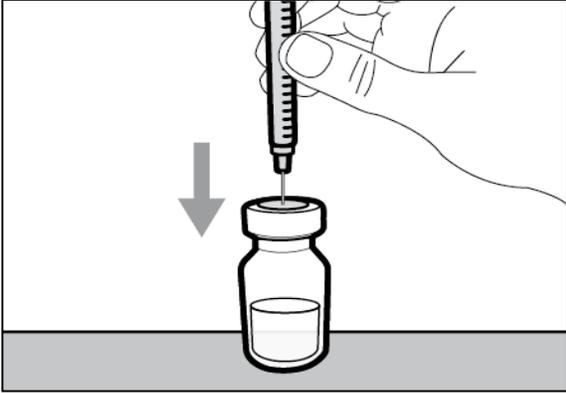
- Presione una **nueva** aguja de transferencia contra la jeringa y gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente insertada.
- Lentamente, tire hacia atrás del émbolo e introduzca algo de aire en la jeringa.

Paso D. Retire el capuchón de la aguja de transferencia

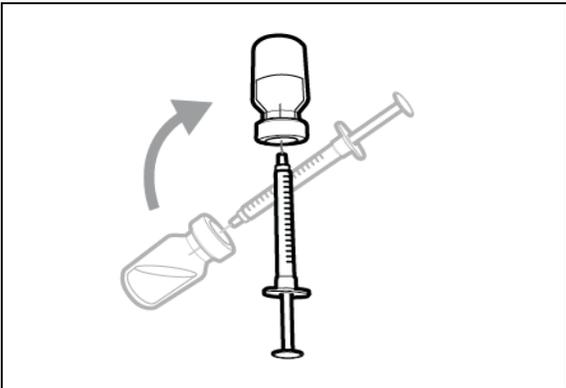


- Sostenga la jeringa por el cuerpo, con el capuchón de la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.
- Retire con cuidado el capuchón de la aguja de transferencia, tirando recto del capuchón y alejándolo de su cuerpo. **No tire el capuchón.** Tendrá que volver a poner el capuchón a la aguja de transferencia después de extraer el medicamento.
- **No toque** la punta de la aguja.

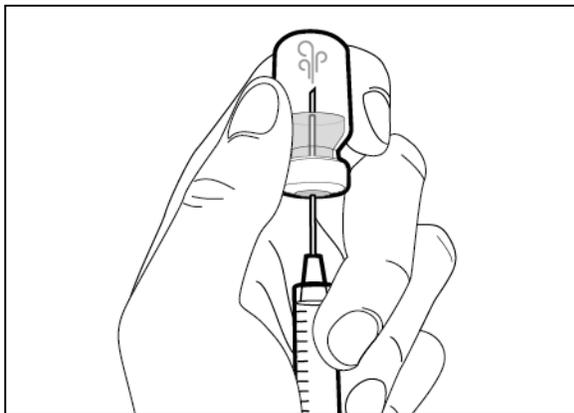
Paso E. Inyecte aire en el vial



- Mantenga el nuevo vial sobre una superficie de trabajo plana e inserte la nueva aguja de transferencia perpendicularmente en el **centro** del tapón del vial.



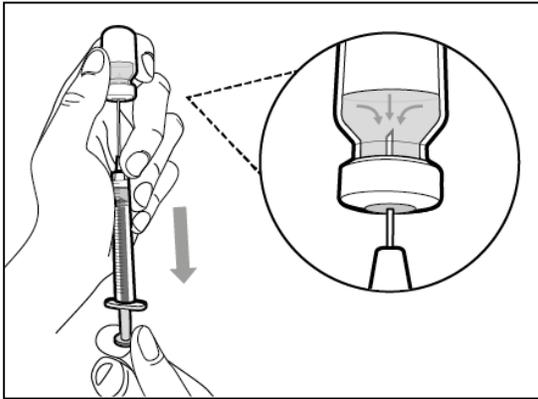
- Mantenga la aguja de transferencia en el vial y ponga el vial boca abajo.



- Con la aguja apuntando hacia arriba, inyecte el aire de la jeringa, **por encima del medicamento**.
- Mantenga el dedo presionado contra el émbolo de la jeringa.
- **No** inyecte aire en el medicamento, porque se pueden formar burbujas o espuma.

**Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0**

Paso F. Transfiera el medicamento a la jeringa



- Deslice la punta de la aguja hacia abajo de modo que quede **dentro del medicamento**.
- Tire **lentamente** del émbolo para impedir que se formen burbujas o espuma. Llene el cuerpo de la jeringa con una cantidad de medicamento superior a la que necesita para administrar la dosis recetada.
- Tenga cuidado para no sacar por completo el émbolo de la jeringa.

Nota: Antes de ir a los pasos siguientes, asegúrese de que la jeringa contenga la cantidad suficiente de medicamento para administrar la dosis completa. Si no puede extraer todo el medicamento, invierta el vial, poniéndolo en posición vertical, para llegar a la cantidad restante.

! **No** use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento, ya que esto podría causar daño, como dolor y hemorragia.

Repita los pasos A a F con cada vial adicional hasta que tenga una cantidad superior a la dosis recetada. Cuando haya finalizado, mantenga la aguja de transferencia insertada en el vial y vuelva al paso 6. Prosiga con los pasos restantes.

Hemlibra (emicizumab RO5534262)
CDS 9.0

4.1 PRESENTACIONES COMERCIALES

Caja x 1 vial con 30mg/1ml de solución inyectable + prospecto

Caja x 1 vial con 150mg/1ml de solución inyectable + prospecto

Caja x 1 vial con 60mg/0.4 ml de solución inyectable + prospecto

Caja x 1 vial con 105mg/0.7 ml de solución inyectable + prospecto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Medicamento Biotecnológico Innovador

Información de marzo del 2022

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza por Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., 16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya-ciudad, Tochigi, Japón.

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

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica.