HEMLIBRA®
emicizumab-kxwh
injection for subcutaneous use | 150 mg/mL

GUÍA DE TRUCOS Y CONSEJOS PARA LA INYECCIÓN DE HEMLIBRA

Esta guía rápida le mostrará **consejos útiles de inyección obtenidos de la comunidad**, con el objetivo de hacer de HEMLIBRA una experiencia de inyección cómoda.

Antes de inyectarse HEMLIBRA, es importante que lea, comprenda y siga las Instrucciones de uso. Recuerde que no debe intentar inyectar a su hijo con HEMLIBRA hasta que su médico le haya enseñado a hacerlo.

INDICACIÓN E INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

¿Qué es HEMLIBRA?

HEMLIBRA es un medicamento recetado que se utiliza como profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de hemorragias en adultos y niños, desde el nacimiento en adelante, con hemofilia A con o sin inhibidores del factor VIII.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HEMLIBRA?

HEMLIBRA aumenta el potencial de coagulación de la sangre. Las personas que utilizan el concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC; Feiba®) para tratar las hemorragias intraterapéuticas mientras reciben HEMLIBRA podrían estar en riesgo de padecer efectos secundarios graves relacionados con coágulos sanguíneos.

Estos efectos secundarios graves incluyen los siguientes:

- **Microangiopatía trombótica (MAT),** una afección relacionada con coágulos sanguíneos y lesiones en pequeños vasos sanguíneos que pueden dañar los riñones, el cerebro y otros órganos
- **Coágulos sanguíneos (eventos trombóticos),** los cuales se pueden formar en los vasos sanguíneos de los brazos, las piernas, los pulmones o la cabeza

Consulte la información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA.

CONSEJO 1. DEJE QUE HEMLIBRA ALCANCE LA TEMPERATURA AMBIENTE

Saque el vial de HEMLIBRA del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente antes de usarlo. Dejar reposar HEMLIBRA el tiempo suficiente para que no esté frío puede ayudar a que la inyección sea más cómoda.

- Por ejemplo, si tiene previsto inyectarse a primera hora de la mañana, puede acostumbrarse a retirar el vial del refrigerador la noche anterior
- HEMLIBRA no debe conservarse fuera del refrigerador durante más de 7 días en total o a una temperatura superior a 86 °F (30 °C)

CONSEJO 2. HAGA QUE SU HIJO PARTICIPE EN EL PROCESO DE INYECCIÓN

Usted es quien mejor conoce a su hijo, así que comuníquese con él de manera que tenga cierta sensación de control y autonomía sobre la experiencia de una forma segura y adecuada a su edad.

- Ya sea con palabras reconfortantes o recompensando su comportamiento, encuentre una rutina que haga que cada inyección sea fluida y predecible
- Por ejemplo, los niños mayores podrían ayudar preparando las bolitas de algodón, lavándose las manos o buscando los apósitos adhesivos. Esto puede ayudarlos a sentirse preparados y concentrados en llevar a cabo una tarea

CONSEJO 3. AYUDE A SU HIJO A ENCONTRAR EL LUGAR DE INYECCIÓN QUE LE RESULTE MÁS CÓMODO

Busque el lugar para la inyección que sea más cómodo para su hijo. Los lugares de inyección incluyen: el muslo (parte delantera y media), la zona del estómago o abdomen (excepto 5 cm alrededor del ombligo) y la zona externa del brazo (solo si es un cuidador quien administra la inyección).

Por ejemplo, María —una cuidadora y embajadora de HEMLIBRA— dice que su hijo, Carlos, prefiere que ella le administre la inyección en la zona externa de la parte superior del brazo. Una vez que encuentre una zona que funcione para su hijo, puede seguir inyectando en ella, pero asegúrese de rotar las zonas al menos 2.5 cm cada vez que inyecte.

INDICACIÓN E INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (CONTINUACIÓN)

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HEMLIBRA? (continuación)

Siga atentamente las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre cuándo utilizar un agente de desvío según necesidad o el factor VIII, y la dosis y el horario que debe utilizar para el tratamiento de la hemorragia intraterapéutica. En caso de necesitar aPCC (Feiba®), consulte con su proveedor de atención médica si considera que necesita más de 100 U/kg de aPCC (Feiba®) en total.

Consulte la información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA.

CONSEJO 4. MANTENGA A SU HIJO OCUPADO CON UNA DISTRACCIÓN DIVERTIDA

Una distracción divertida, como su libro, juego o programa de televisión favorito, puede ayudar a reducir el estrés de su hijo y mantenerlo tranquilo durante la inyección.

CONSEJO 5. INSERTE LA AGUJA EN UN ÁNGULO DE ENTRE 45° Y 90°, E INYECTE LENTAMENTE

Las inyecciones deben aplicarse en un ángulo de entre 45° y 90°. Trabaje con su médico para encontrar el ángulo que mejor se adapte a su hijo.

Inserte la aguja rápida y firmemente y, a continuación, presione lentamente el émbolo hacia abajo mientras inyecta. Presionar lentamente el émbolo puede ayudar a que la experiencia sea más cómoda.

CONSEJO 6. RECUERDE QUE HEMLIBRA TIENE OPCIONES FLEXIBLES DE ADMINISTRACIÓN

Los niños siempre están creciendo y cambiando, así que hable con su médico sobre la posibilidad de cambiar la dosis y el esquema de administración de su hijo para que siga adaptándose a sus necesidades a medida que crece.

Recuerde que HEMLIBRA ofrece opciones de administración flexibles*, y tener un régimen de dosificación que funcione para su hijo puede ayudar a mejorar la experiencia del tratamiento.

*Después de las primeras 4 dosis de carga semanales, HEMLIBRA puede administrarse una vez por semana, una vez cada 2 semanas o una vez cada 4 semanas.

INDICACIÓN E INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (CONTINUACIÓN)

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HEMLIBRA? (continuación)
Su organismo puede generar anticuerpos contra HEMLIBRA, lo que podría hacer que HEMLIBRA deje de hacer efecto correctamente. Comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato si nota que HEMLIBRA ya no le hace efecto (p. ej., aumento de las hemorragias).

Consulte la información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA.

HEMLIBRA®
emicizumab-kxwh
injection for subcutaneous use | 150 mg/mL

HAGA CLIC AQUÍ

Para obtener más información sobre la inyección de HEMLIBRA, incluidas las Instrucciones de uso y un video paso a paso.

LO ESCUCHAMOS

Tanto si se siente seguro en su estrategia para administrar las inyecciones como si aún está aprendiendo, **los gerentes comunitarios y de cuentas (ACM) están aquí y a su disposición.**

Póngase en contacto con nosotros para recibir ayuda personalizada o para compartir cómo le han funcionado estos consejos a usted y a su ser querido. Su experiencia vivida es importante para nosotros y para la comunidad de la hemofilia A.

Los ACM son empleados de Genentech y no brindan asesoramiento médico. Consulte siempre a su médico sobre las opciones de tratamiento.

7 AÑOS DE CONFIANZA DE LA COMUNIDAD Y CONTANDO

APROBADO POR PRIMERA VEZ EN 2017* | MÁS DE 25 000 PERSONAS EN TODO EL MUNDO† Y MÁS DE 8500 PERSONAS EN EE. UU. TRATADAS CON HEMLIBRA‡

*Noviembre de 2017: Aprobación de la FDA para adultos y niños con hemofilia A con inhibidores del factor VIII.

†Cantidad de personas con hemofilia A tratadas con HEMLIBRA a nivel mundial a fecha de abril de 2024. ‡Cantidad de personas con hemofilia A tratadas con HEMLIBRA en los EE. UU. a fecha de febrero de 2025.

INDICACIÓN E INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

¿Qué es HEMLIBRA?

HEMLIBRA es un medicamento recetado que se utiliza como profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de hemorragias en adultos y niños, desde el nacimiento en adelante, con hemofilia A con o sin inhibidores del factor VIII.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HEMLIBRA?

HEMLIBRA aumenta el potencial de coagulación de la sangre. Las personas que utilizan el concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC; Feiba®) para tratar las hemorragias intraterapéuticas mientras reciben HEMLIBRA podrían estar en riesgo de padecer efectos secundarios graves relacionados con coágulos sanguíneos.

Estos efectos secundarios graves incluyen los siguientes:

- **Microangiopatía trombótica (MAT),** una afección relacionada con coágulos sanguíneos y lesiones en pequeños vasos sanguíneos que pueden dañar los riñones, el cerebro y otros órganos
- **Coágulos sanguíneos (eventos trombóticos),** los cuales se pueden formar en los vasos sanguíneos de los brazos, las piernas, los pulmones o la cabeza

Siga atentamente las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre cuándo utilizar un agente de desvío según necesidad o el factor VIII, y la dosis y el esquema que debe utilizar para el tratamiento de la hemorragia intraterapéutica. En caso de necesitar aPCC (Feiba®), consulte con su proveedor de atención médica si considera que necesita más de 100 U/kg de aPCC (Feiba®) en total.

Su organismo puede generar anticuerpos contra HEMLIBRA, lo que podría hacer que HEMLIBRA deje de hacer efecto correctamente. Comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato si nota que HEMLIBRA ya no le hace efecto (p. ej., aumento de las hemorragias).

Los efectos secundarios más comunes de HEMLIBRA incluyen los siguientes: reacciones en la zona de la inyección (enrojecimiento, sensibilidad, calor o picazón en la zona de la inyección), dolor de cabeza y dolor en las articulaciones. Esta no es una lista completa de los posibles efectos secundarios de HEMLIBRA. Hable con su proveedor de atención médica para obtener más información.

¿Qué más debo saber sobre HEMLIBRA?

Consulte las "Instrucciones de uso" detalladas que incluye HEMLIBRA para obtener información sobre cómo preparar e inyectarse una dosis de HEMLIBRA, y sobre la forma apropiada de desechar (botar) las agujas y jeringas usadas.

- **Suspenda la terapia profiláctica de desvío un día antes de comenzar a recibir HEMLIBRA**
- **Puede continuar con la administración profiláctica del factor VIII durante la primera semana de tratamiento con HEMLIBRA**

Es posible que HEMLIBRA interfiera en las pruebas de laboratorio que evalúan cómo se coagula la sangre y que el resultado sea impreciso. Hable con su proveedor de atención médica sobre el modo en que esto podría afectar la atención que recibe.

Esta no es una lista completa de los posibles efectos secundarios de HEMLIBRA. Hable con su proveedor de atención médica para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Los efectos secundarios se pueden informar a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al (800) FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch. También puede informar sobre efectos secundarios a Genentech al (888) 835-2555.

Consulte la información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA.

HEMLIBRA® es una marca comercial registrada de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón.
El logotipo de HEMLIBRA es una marca comercial registrada de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón.

El logotipo de Genentech es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.

Todas las otras marcas comerciales son propiedad de sus respectivos dueños.

©2025 Genentech USA, Inc. Todos los derechos reservados. M-US-00027708(v1.0) 06/25

HEMLIBRA®
emicizumab-kxwh
injection for subcutaneous use
150 mg/mL

17148 Monterey Pines LN, Santa Clarita CA 91387
PHONE (818) 794-4512 • FAX (818) 332-1976

Certificate of Translation

I, Angel Ayala, Translations Project Manager at N1 Translations, declare under penalty of perjury that I am fluent in both English and Spanish, and that to the best of my knowledge and belief, **M-US-00027708(v1.0) HEMLIBRA Spanish Injection Tips & Tricks Guide Digital Version copy is an accurate representation of the M-US-00027038(v1.0) English copy**.

Translations may not always be verbatim to account for nuances and geographical idioms, however it remains consistent with the intent of the original piece.

The translation of the attached document is hereby certified; no judgment whatsoever is made concerning the contents thereof.

Date: April 30, 2025

Signed:

Angel Ayala

HEMLIBRA®
emicizumab-kxwh
injection for subcutaneous use | 150 mg/mL

HEMLIBRA INJECTION TIPS AND TRICKS GUIDE

This quick guide walks you through **community-sourced, helpful injection tips,** with the goal of making HEMLIBRA a comfortable injection experience.

Before injecting HEMLIBRA, it's important that you read, understand, and follow the Instructions for Use. Remember that you should not attempt to inject your child with HEMLIBRA until you've received training from your doctor.

INDICATION & IMPORTANT SAFETY INFORMATION

What is HEMLIBRA?

HEMLIBRA is a prescription medicine used for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adults and children, ages newborn and older, with hemophilia A with or without factor VIII inhibitors.

What is the most important information I should know about HEMLIBRA?

HEMLIBRA increases the potential for your blood to clot. People who use activated prothrombin complex concentrate (aPCC; Feiba®) to treat breakthrough bleeds while taking HEMLIBRA may be at risk of serious side effects related to blood clots.

These serious side effects include:

- **Thrombotic microangiopathy (TMA),** a condition involving blood clots and injury to small blood vessels that may cause harm to your kidneys, brain, and other organs
- **Blood clots (thrombotic events),** which may form in blood vessels in your arm, leg, lung, or head

Please see Important Safety Information, including **Serious Side Effects**, as well as the HEMLIBRA full Prescribing Information and Medication Guide.

TIP 1. ALLOW HEMLIBRA TO WARM TO ROOM TEMPERATURE

Take the HEMLIBRA vial out of the refrigerator and allow it to reach room temperature before use. Giving HEMLIBRA enough time to warm up may help make the injection more comfortable.

- For example, if you plan to inject first thing in the morning, you could get into a routine of taking the vial out of the refrigerator the night before
- HEMLIBRA should not be stored out of the refrigerator for more than a total of 7 days or at a temperature greater than 86°F (30°C)

TIP 2. MAKE YOUR CHILD A PART OF THE INJECTION PROCESS

You know your child best, so communicate with them in a manner that gives them some sense of control and empowerment over the experience in a way that's safe and age appropriate.

- Whether it's comforting words or rewarding their behavior, find a routine that makes each injection seamless and predictable
- For example, older children could help by getting cotton balls, washing their hands, or locating the adhesive bandage strips. This can help them feel empowered and focused on having a job

TIP 3. HELP YOUR CHILD FIND AN INJECTION SITE THAT FEELS BEST FOR THEM

Find an injection site that's most comfortable for your child. Injection sites include: the thigh (front and middle), the stomach area or abdomen (except for 2 inches around the belly button), and the outer area of the upper arm (only if a caregiver is giving the injection).

For example, Maria—a HEMLIBRA caregiver ambassador—says her son, Carlos, prefers that she administer his injection in the outer area of the upper arm. Once you find an area that works for your child, you can continue injecting there—just make sure you rotate sites by at least 1 inch each time you inject.

INDICATION & IMPORTANT SAFETY INFORMATION (CONT'D)

What is the most important information I should know about HEMLIBRA? (cont'd)

Carefully follow your healthcare provider's instructions regarding when to use an on-demand bypassing agent or factor VIII, and the dose and schedule to use for breakthrough bleed treatment. If aPCC (Feiba®) is needed, talk to your healthcare provider in case you feel you need more than 100 U/kg of aPCC (Feiba®) total.

Please see Important Safety Information, including **Serious Side Effects**, as well as the HEMLIBRA full Prescribing Information and Medication Guide.

TIP 4. KEEP YOUR CHILD ENGAGED WITH A FUN DISTRACTION

A fun distraction, like their favorite book, game, or TV show may help reduce your child's stress and keep them at ease during the injection.

TIP 5. INSERT THE NEEDLE ANYWHERE BETWEEN A 45° AND 90° ANGLE, AND THEN INJECT SLOWLY

Injections must be given anywhere between a 45° and 90° angle. Work with your doctor to find an angle that feels best for your child.

Insert the needle quickly and firmly, then slowly press the plunger down while injecting. Slowly pressing the plunger may help make the experience more comfortable.

TIP 6. REMEMBER THAT HEMLIBRA HAS FLEXIBLE DOSING OPTIONS

Children are always growing and changing, so talk to your doctor about changing your child's dosage and dosing schedule so it continues to fit their needs as they get older.

Remember that HEMLIBRA provides flexible dosing options,* and having a dosing regimen that works for your child can help improve the treatment experience.

*After the first 4 weekly loading doses, HEMLIBRA can be taken once a week, once every 2 weeks, or once every 4 weeks.

INDICATION & IMPORTANT SAFETY INFORMATION (CONT'D)

What is the most important information I should know about HEMLIBRA? (cont'd)

Your body may make antibodies against HEMLIBRA, which may stop HEMLIBRA from working properly. Contact your healthcare provider immediately if you notice that HEMLIBRA has stopped working for you (eg, increase in bleeds).

Please see Important Safety Information, including **Serious Side Effects**, as well as the HEMLIBRA full Prescribing Information and Medication Guide.

HEMLIBRA®
emicizumab-kxwh
injection for subcutaneous use
150 mg/mL

CLICK HERE

For more information on injecting HEMLIBRA, including the Instructions for Use and a step-by-step injection video.

WE ARE LISTENING

Whether you feel confident in your approach to injections or if you're still learning, **Account & Community Managers (ACMs) are here and available for you.**

Reach out for 1:1 support or to share how these tips worked for you and your loved one. Your lived experience is important to us and the hemophilia A community.

ACMs are Genentech employees and do not provide medical advice. Always talk to your doctor about treatment options.

TRUSTED BY THE COMMUNITY FOR 7 YEARS AND COUNTING

FIRST APPROVED IN 2017* | OVER 25,000 PEOPLE WORLDWIDE† AND OVER 8,500 PEOPLE IN THE US TREATED WITH HEMLIBRA‡

*November 2017: FDA approval for adults and children with hemophilia A with factor VIII inhibitors.
†Number of people with hemophilia A treated with HEMLIBRA worldwide as of April 2024. ‡Number of people with hemophilia A treated with HEMLIBRA in the US as of February 2025.

INDICATION & IMPORTANT SAFETY INFORMATION

What is HEMLIBRA?

HEMLIBRA is a prescription medicine used for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adults and children, ages newborn and older, with hemophilia A with or without factor VIII inhibitors.

What is the most important information I should know about HEMLIBRA?

HEMLIBRA increases the potential for your blood to clot. People who use activated prothrombin complex concentrate (aPCC; Feiba®) to treat breakthrough bleeds while taking HEMLIBRA may be at risk of serious side effects related to blood clots.

These serious side effects include:

- **Thrombotic microangiopathy (TMA),** a condition involving blood clots and injury to small blood vessels that may cause harm to your kidneys, brain, and other organs
- **Blood clots (thrombotic events),** which may form in blood vessels in your arm, leg, lung, or head

Carefully follow your healthcare provider's instructions regarding when to use an on-demand bypassing agent or factor VIII, and the dose and schedule to use for breakthrough bleed treatment. If aPCC (Feiba®) is needed, talk to your healthcare provider in case you feel you need more than 100 U/kg of aPCC (Feiba®) total.

Your body may make antibodies against HEMLIBRA, which may stop HEMLIBRA from working properly. Contact your healthcare provider immediately if you notice that HEMLIBRA has stopped working for you (eg, increase in bleeds).

The most common side effects of HEMLIBRA include: injection site reactions (redness, tenderness, warmth, or itching at the site of injection), headache, and joint pain. These are not all of the possible side effects of HEMLIBRA. You can speak with your healthcare provider for more information.

What else should I know about HEMLIBRA?

See the detailed "Instructions for Use" that comes with your HEMLIBRA for information on how to prepare and inject a dose of HEMLIBRA, and how to properly throw away (dispose of) used needles and syringes.

- **Stop taking your prophylactic bypassing therapy the day before you start HEMLIBRA**
- **You may continue taking your prophylactic factor VIII for the first week of HEMLIBRA**

HEMLIBRA may interfere with laboratory tests that measure how well your blood is clotting and create an inaccurate result. Speak with your healthcare provider about how this may affect your care.

These are not all of the possible side effects of HEMLIBRA. Speak to your healthcare provider for medical advice about side effects.

Side effects may be reported to the FDA at (800) FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch. You may also report side effects to Genentech at (888) 835-2555.

Please see Important Safety Information, including **Serious Side Effects**, as well as the HEMLIBRA full Prescribing Information and Medication Guide.

HEMLIBRA® is a registered trademark of Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan.
The HEMLIBRA logo is a registered trademark of Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan.

The Genentech logo is a registered trademark of Genentech, Inc.

All other trademarks are the property of their respective owners.

©2025 Genentech USA, Inc. All rights reserved. M-US-00027038(v1.0) 04/25

HEMLIBRA®
emicizumab-kxwh
injection for subcutaneous use
150 mg/mL

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar HEMLIBRA con seguridad y eficacia. Consulte la Información de prescripción completa de HEMLIBRA.

HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) inyección para uso subcutáneo
Aprobación inicial en EE. UU.: 2017

ADVERTENCIA: MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA y TROMBOEMBOLIA

Consulte la Información de prescripción completa para leer todo el recuadro de advertencia.

Se informaron casos de microangiopatía trombótica y eventos trombóticos cuando se administró, en promedio, una cantidad acumulada de >100 U/kg/24 horas de concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC) durante 24 horas o más a pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA. Supervise la aparición de microangiopatía trombótica y eventos trombóticos si se administra aPCC. Interrumpa la administración de aPCC y suspenda la dosificación de HEMLIBRA si se presentan síntomas.

INDICACIONES Y USO

HEMLIBRA es un anticuerpo biespecífico dirigido al factor IXa y al factor X que se indica para profilaxis de rutina con el fin de prevenir o reducir la frecuencia de hemorragias en pacientes adultos y pediátricos, desde el nacimiento en adelante, con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con o sin inhibidores del factor VIII. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis de carga recomendada es 3 mg/kg por inyección subcutánea una vez a la semana durante las primeras 4 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de:

- 1.5 mg/kg una vez por semana o
- 3 mg/kg una vez cada dos semanas o
- 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas. (2.1)

Consulte la Información de prescripción completa para leer instrucciones de preparación y administración importantes. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección:

- 12 mg/0.4 ml en un vial de dosis única (3)
- 30 mg/ml en un vial de dosis única (3)
- 60 mg/0.4 ml en un vial de dosis única (3)
- 105 mg/0.7 ml en un vial de dosis única (3)
- 150 mg/ml en un vial de dosis única (3)
- 300 mg/2 ml (150 mg/ml) en un vial de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Inmunogenicidad: se han producido anticuerpos contra emicizumab (incluidos anticuerpos neutralizantes) en pacientes tratados con HEMLIBRA.
- En caso de signos clínicos de pérdida de eficacia, analice la causa de inmediato y considere un cambio de tratamiento si se sospecha la presencia de anticuerpos neutralizantes. (5.3, 12.6, 14.3)
- Interferencia en las pruebas de coagulación de laboratorio: HEMLIBRA interfiere en el tiempo de coagulación activado (ACT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y las pruebas de coagulación de laboratorio basadas en el aPTT, que incluyen ensayos de una etapa de factor único basados en el aPTT, ensayos de resistencia a la proteína C activada (APC-R) basados en el aPTT y ensayos Bethesda (basados en la coagulación) para los valores de los inhibidores del factor VIII (FVIII). No deben usarse pruebas de laboratorio basadas en la coagulación por vía intrínseca. (5.4, 7.2)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 10%) son reacciones en la zona de inyección, dolor de cabeza y artralgia. (6.1)

Para informar sobre PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte el punto 17 para leer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía del medicamento.

Revisado: 07/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA y TROMBOEMBOLIA
1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Posología recomendada
2.2 Preparación y administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Microangiopatía trombótica asociada con HEMLIBRA y aPCC
5.2 Tromboembolia asociada con HEMLIBRA y aPCC
5.3 Inmunogenicidad
5.4 Interferencia en las pruebas de coagulación de laboratorio
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia posterior a la comercialización
7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
7.1 Hipercoagulabilidad por el uso concomitante de aPCC
7.2 Interacciones del medicamento con las pruebas de laboratorio
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.3 Farmacocinética
12.6 Inmunogenicidad
13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Hemofilia A sin inhibidores del FVIII
14.2 Hemofilia A con inhibidores del FVIII
14.3 Impacto clínico de la inmunogenicidad
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y TROMBOEMBOLIA

Se informaron casos de microangiopatía trombótica y eventos trombóticos cuando se administró, en promedio, una cantidad acumulada de >100 U/kg/24 horas de concentrado de complejo de protrombina activado durante 24 horas o más a pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA. Supervise la aparición de microangiopatía trombótica y eventos trombóticos si se administra aPCC. Interrumpa la administración de aPCC y suspenda la dosificación de HEMLIBRA si se presentan síntomas.

1 INDICACIONES Y USO

HEMLIBRA se indica para profilaxis de rutina con el fin de prevenir o reducir la frecuencia de hemorragias en pacientes adultos y pediátricos, desde el nacimiento en adelante, con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con o sin inhibidores del factor VIII.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología recomendada

Para uso subcutáneo únicamente.

La dosis de carga recomendada es 3 mg/kg por inyección subcutánea una vez a la semana durante las primeras 4 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de:

- 1.5 mg/kg una vez por semana o
- 3 mg/kg una vez cada dos semanas o
- 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas.

La elección de la dosis de mantenimiento se debe basar en la preferencia del proveedor de atención médica, teniendo en cuenta los esquemas que pueden aumentar la adhesión del paciente.

Suspenda el uso profiláctico de agentes de desvío un día antes de comenzar la profilaxis con HEMLIBRA.

Puede continuar el uso profiláctico de productos del factor VIII (FVIII) durante la primera semana de la profilaxis con HEMLIBRA.

<u>Omisión de dosis</u>

Si omite una dosis de HEMLIBRA, adminístrela tan pronto como sea posible, y luego retome el calendario usual de administración. No se administre dos dosis en un mismo día para compensar una dosis omitida.

2.2 Preparación y administración

HEMLIBRA debe usarse según las indicaciones de un proveedor de atención médica. Después de recibir la capacitación adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse, o el cuidador del paciente puede administrar HEMLIBRA, si un proveedor de atención médica determina que es apropiado. No se recomienda la autoadministración para los niños menores de 7 años. Las “Instrucciones de uso” de HEMLIBRA contienen instrucciones más detalladas sobre la preparación y administración de HEMLIBRA *[consulte Instrucciones de uso]*.

- Examine visualmente HEMLIBRA para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. HEMLIBRA para administración subcutánea es una solución entre incolora y ligeramente amarilla. No debe utilizarla si puede ver partículas o si el producto ha cambiado de color.

- Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia con filtro y una aguja de inyección para retirar la solución de HEMLIBRA del vial e inyectarla por vía subcutánea.
- Consulte las "Instrucciones de uso" de HEMLIBRA para leer instrucciones de manipulación al combinar viales. No combine viales de HEMLIBRA de diferentes concentraciones (es decir, 30 mg/ml y 150 mg/ml) en una misma inyección.

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

- Administre dosis de HEMLIBRA de hasta 1 ml con una jeringa de 1 ml. Puede utilizarse una jeringa de 1 ml que cumpla con los siguientes criterios: jeringa de polipropileno o policarbonato transparente con punta Luer Lock, graduación de 0.01 ml, estéril, solo para inyecciones, de único uso, sin látex y apirógena, comercialmente disponible en los EE. UU.
- Administre dosis de HEMLIBRA superiores a 1 ml y hasta 2 ml con una jeringa de 2 ml o 3 ml. Puede utilizarse una jeringa de 2 ml o 3 ml que cumpla con los siguientes criterios: jeringa de polipropileno o policarbonato transparente con punta Luer Lock, graduación de 0.1 ml, estéril, solo para inyecciones, de único uso, sin látex y apirógena, comercialmente disponible en los EE. UU.
- Deberá utilizarse una aguja de transferencia con filtro que cumpla con los siguientes criterios: aguja de acero inoxidable con conexión Luer Lock, estéril, calibre 18, de 1 a 1½ pulgada de largo, de bisel simple o punta semirroma, de único uso, sin látex, con un filtro de 5 micrones y apirógena, comercialmente disponible en los EE. UU.
- Puede utilizarse una aguja de inyección que cumpla con los siguientes criterios: aguja de acero inoxidable con conexión Luer Lock, estéril, calibre 26 (intervalo aceptable: calibre 25 a 27), preferentemente de $^{3}/_{8}$ pulgada de largo o de ½ pulgada de largo máximo, de único uso, sin látex y apirógena, con dispositivo de seguridad para la aguja, comercialmente disponible en los EE. UU.
- Administre cada inyección en una zona anatómica diferente (parte superior del brazo, muslos o cualquier cuadrante del abdomen) a la zona de inyección anterior. Nunca debe administrarse una inyección en lunares, cicatrices ni zonas en las que la piel esté sensible, enrojecida o dura, tenga hematomas o no esté intacta. Solo un cuidador o proveedor de atención médica puede administrar HEMLIBRA en la parte superior del brazo.
- Deseche la porción de HEMLIBRA del vial de dosis única que no se haya utilizado.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

HEMLIBRA está disponible como una solución entre incolora y ligeramente amarilla en viales de dosis única.

Inyección:

- 12 mg/0.4 ml
- 30 mg/ml
- 60 mg/0.4 ml
- 105 mg/0.7 ml
- 150 mg/ml
- 300 mg/2 ml (150 mg/ml)

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Microangiopatía trombótica asociada con HEMLIBRA y aPCC

Se informaron casos de microangiopatía trombótica (MAT) en ensayos clínicos cuando se administró, en promedio, una cantidad acumulada de >100 U/kg/24 horas de concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC) durante 24 horas o más a pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA. En ensayos clínicos, se informó microangiopatía trombótica en el 0.8% de los pacientes (3/391) y en el 8.1% de los pacientes (3/37) que recibieron al menos una dosis de aPCC. Los pacientes tuvieron trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión aguda de los riñones, sin deficiencias graves en la actividad de ADAMTS13.

Se observó mejoría menos de una semana después de interrumpir la administración de aPCC. Un paciente retomó la administración de HEMLIBRA después de la resolución del evento de MAT.

Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos si debe administrarse aPCC en un paciente que recibe profilaxis con HEMLIBRA. Debido a la larga semivida de HEMLIBRA, la posibilidad de interacción con aPCC se puede prolongar por hasta 6 meses después de la última dosis. Vigile la aparición de MAT cuando se administre aPCC. Interrumpa de inmediato la administración de aPCC y suspenda la profilaxis con HEMLIBRA si se producen síntomas clínicos o se observan hallazgos de laboratorio que indiquen la presencia de MAT, y proceda según la indicación clínica. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos de retomar la profilaxis con HEMLIBRA después de la resolución total del evento de MAT en cada caso en particular.

5.2 Tromboembolia asociada con HEMLIBRA y aPCC

Se informaron eventos trombóticos en ensayos clínicos cuando se administró, en promedio, una cantidad acumulada de >100 U/kg/24 horas de aPCC durante 24 horas o más a pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA. En ensayos clínicos, se informaron eventos trombóticos en el 0.5% de los pacientes (2/391) y en el 5.4% de los pacientes (2/37) que recibieron al menos una dosis de aPCC.

Ningún evento trombótico requirió terapia anticoagulante. Se observó mejoría o resolución de los eventos menos de un mes después de interrumpir la administración de aPCC. Un paciente retomó HEMLIBRA después de la resolución del evento trombótico.

Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos si debe administrarse aPCC en un paciente que recibe profilaxis con HEMLIBRA. Debido a la larga semivida de HEMLIBRA, la posibilidad de interacción con aPCC se puede prolongar por hasta 6 meses después de la última dosis. Vigile la aparición de tromboembolia cuando se administre aPCC. Interrumpa de inmediato la administración de aPCC y suspenda la profilaxis con HEMLIBRA si se producen síntomas clínicos, o se observan estudios por imágenes o hallazgos de laboratorio que indiquen la presencia de tromboembolia y proceda según la indicación clínica. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos de retomar la profilaxis con HEMLIBRA después de la resolución total de los eventos trombóticos en cada caso en particular.

5.3 Inmunogenicidad

El tratamiento con HEMLIBRA podría producir anticuerpos contra el medicamento. Se informó de anticuerpos contra emicizumab-kxwh en el 5.1% de los pacientes (34/668) tratados con HEMLIBRA en ensayos clínicos. La mayoría de los pacientes con anticuerpos contra emicizumab-kxwh no experimentaron cambios en la concentración plasmática de HEMLIBRA ni un aumento de episodios de hemorragia. Sin embargo, en casos poco frecuentes (incidencia < 1%), la presencia de anticuerpos neutralizantes con una concentración plasmática cada vez menor podría estar relacionada con una pérdida de la eficacia *[consulte Farmacología clínica (12.6) y Estudios clínicos (14.3)]*.

Supervise la aparición de signos clínicos de pérdida de eficacia (p. ej., aumento de episodios de hemorragia intraterapéutica) y, si se observan, analice la causa de inmediato y considere un cambio de tratamiento si se sospecha la presencia de anticuerpos neutralizantes contra emicizumab-kxwh.

5.4 Interferencia en las pruebas de coagulación de laboratorio

HEMLIBRA afecta las pruebas de laboratorio basadas en la coagulación por vía intrínseca, incluidos el tiempo de coagulación activado (ACT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y todos los ensayos basados en aPTT, como la actividad del factor VIII (FVIII) de una etapa (tabla 1). Por lo tanto, los resultados de las pruebas de laboratorio basadas en la coagulación por vía intrínseca de los pacientes que reciben tratamiento con HEMLIBRA no deben usarse para controlar la actividad de HEMLIBRA, determinar la dosificación para el remplazo del factor de coagulación o la anticoagulación, o medir los valores de los inhibidores del factor VIII *[consulte Interacciones medicamentosas (7.2)]*. En la tabla 1 se muestran las pruebas de laboratorio afectadas e inafectadas por HEMLIBRA.

Tabla 1 Resultados de pruebas de coagulación afectadas e inafectadas por HEMLIBRA

Resultados afectados por HEMLIBRA	Resultados inafectados por HEMLIBRA
Tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) Ensayos Bethesda (basados en la coagulación) para los valores de los inhibidores del FVIII Ensayos de una etapa de factor único basados en el aPTT Ensayo de resistencia a la proteína C activada basado en el aPTT (APC-R) Tiempo de coagulación activado (ACT)	Ensayos Bethesda (cromogénicos bovinos) para los valores de los inhibidores del FVIII Tiempo de trombina (TT) Ensayos de una etapa de factor único basados en el tiempo de protrombina (PT) Ensayos de base cromogénica de factor único diferente del FVIII* Inmunoensayos (es decir, ELISA, métodos turbidimétricos) Pruebas genéticas de factores de coagulación (por ejemplo, Factor V Leiden, Protrombina 20210)

*Para consideraciones importantes respecto de los ensayos de la actividad cromogénica del factor VIII, consulte *Interacciones medicamentosas (7.2).*

6 REACCIONES ADVERSAS

Se describen las siguientes reacciones adversas graves en otro lado del prospecto:

- Microangiopatía trombótica asociada con HEMLIBRA y aPCC *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Tromboembolia asociada con HEMLIBRA y aPCC *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy distintas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden cotejarse de forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas se obtuvieron de datos combinados de dos ensayos aleatorizados en pacientes adultos y adolescentes (HAVEN 1 y HAVEN 3), un ensayo de un solo grupo en pacientes adultos y adolescentes (HAVEN 4), un ensayo de un solo grupo en pacientes pediátricos (HAVEN 2) y un ensayo de determinación de dosis, en los que un total de 391 pacientes de sexo masculino con hemofilia A recibieron al menos una dosis de HEMLIBRA como profilaxis de rutina. Doscientos ochenta y un pacientes (72%) eran adultos (18 años o más), 50 (13%) eran adolescentes (de 12 años a menos de 18 años), 55 (14%) eran niños (de 2 años a menos de 12 años) y 5 (1%) eran bebés o niños pequeños (de 1 mes a menos de 2 años). La mediana de duración de exposición en todos los estudios fue de 34.1 semanas (de 0.1 a 224.4 semanas).

Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia observadas en ≥ 10% de los pacientes tratados con HEMLIBRA fueron reacciones en la zona de inyección, dolores de cabeza y artralgia.

Cuatro pacientes (1%) de los ensayos clínicos que recibieron profilaxis con HEMLIBRA

abandonaron el tratamiento a causa de reacciones adversas, las cuales fueron microangiopatía trombótica, necrosis cutánea y tromboflebitis superficial, dolor de cabeza y reacción en la zona de la inyección.

En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas observadas en pacientes que recibieron HEMLIBRA.

Tabla 2 Reacciones adversas informadas en 5% de los pacientes recabadas de ensayos clínicos combinados con HEMLIBRA

Sistema corporal	Reacción adversa	Cantidad de pacientes n (%) (N = 391)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de la inyección*	85 (22%)
	Pirexia	23 (6%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	57 (15%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	22 (6%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	59 (15%)

*Incluye moretones en la zona de la inyección, molestia en la zona de la inyección, eritema en la zona de la inyección, hematoma en la zona de la inyección, induración de la zona de la inyección, dolor en la zona de la inyección, prurito en la zona de la inyección, erupción cutánea en la zona de la inyección, reacción en la zona de la inyección, inflamación en la zona de la inyección, urticaria en la zona de la inyección y sensación de calor en la zona de la inyección.

Características del tratamiento con aPCC en ensayos clínicos combinados

Hubo 130 instancias del tratamiento con aPCC en 37 pacientes, de las cuales 13 instancias (10%) constaron de, en promedio, una cantidad acumulada de >100 U/kg/24 horas de aPCC durante 24 horas o más; 2 de las 13 se asociaron con eventos trombóticos y 3 de las 13 se asociaron con MAT (tabla 3). Ninguna MAT ni evento trombótico se asoció con las instancias restantes del tratamiento con aPCC.

Tabla 3 Características del tratamiento con aPCC* en ensayos clínicos combinados

Duración del tratamiento con aPCC	Cantidad acumulada promedio de aPCC en un período de 24 horas (U/kg/24 horas)		
	< 50	50 – 100	> 100
< 24 horas	11	76	18
24 – 48 horas	0	6	3[a]
> 48 horas	1	5	10[a,b,b,b]

* Una instancia del tratamiento con aPCC se define como todas las dosis de aPCC que recibió un paciente, por cualquier motivo, hasta una pausa de 36 horas sin tratamiento.

[a] Evento trombótico.

[b] Microangiopatía trombótica.

Reacciones en la zona de la inyección

En total, 85 pacientes (22%) informaron reacciones en la zona de la inyección. Todas las reacciones en la zona de la inyección observadas en los ensayos clínicos de HEMLIBRA se informaron con intensidad de leve a moderada, y el 93% se resolvió sin necesidad de tratamiento. Los síntomas de dichas reacciones informados con mayor frecuencia fueron eritema en la zona de la inyección (11%), dolor en la zona de la inyección (4%) y prurito en la zona de la inyección (4%).

Otras reacciones menos frecuentes (<1%)

- Rabdomiólisis

Se informaron casos de rabdomiólisis en dos pacientes adultos con aumento asintomático de los niveles séricos de creatina-cinasa sin síntomas renales o musculoesqueléticos asociados. En ambos casos, el evento ocurrió luego de un aumento en la actividad física.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de HEMLIBRA se han identificado las reacciones adversas descritas a continuación. Como estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible determinar su frecuencia de manera fiable o establecer una relación causal con la exposición a los fármacos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, urticaria, angioedema.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Hipercoagulabilidad por el uso concomitante de aPCC

La experiencia clínica indica que existe una interacción medicamentosa entre HEMLIBRA y aPCC *[consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)]*.

7.2 Interacciones del medicamento con las pruebas de laboratorio

HEMLIBRA restablece la actividad del cofactor FVIII activado (FVIIIa) que falta en el complejo tenasa. Las pruebas de laboratorio de coagulación basadas en la coagulación por vía intrínseca (es decir, aPTT) miden el tiempo total de coagulación incluido el tiempo necesario para la activación de FVIII en FVIIIa mediante la trombina. Dichas pruebas basadas en la vía intrínseca reportarán tiempos de coagulación mucho más cortos con HEMLIBRA, que no requiere de una activación mediante la trombina. El tiempo de coagulación por vía intrínseca mucho más corto tendrá entonces una influencia en todos los ensayos de factor único basados en aPTT, como el ensayo de la actividad de FVIII de una etapa. Sin embargo, los ensayos de factor único que utilicen métodos con base inmunológica o cromogénica no se ven afectados por HEMLIBRA y pueden usarse para controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas para los ensayos de la actividad cromogénica de FVIII como se describe a continuación.

Las pruebas de la actividad cromogénica de FVIII pueden elaborarse con proteínas de coagulación humanas o bovinas. Los ensayos que contengan factores de coagulación humanos presentan reacción ante HEMLIBRA, pero es posible que sobreestimen el potencial hemostático clínico de HEMLIBRA. Por el contrario, los ensayos que contengan factores de coagulación bovinos no presentan reacción ante HEMLIBRA (no se mide la actividad) y pueden usarse para controlar la actividad del FVIII endógeno o infundido o para medir inhibidores contra el FVIII.

HEMLIBRA se mantiene activo ante la presencia de inhibidores contra FVIII, por lo que producirá un resultado negativo falso en los ensayos Bethesda basados en la coagulación para la inhibición funcional de FVIII. En cambio, se puede usar un ensayo Bethesda cromogénico que use una prueba cromogénica de FVIII con base bovina que no reaccione ante HEMLIBRA.

Debido a la larga semivida de HEMLIBRA, los efectos en los ensayos de coagulación pueden persistir por hasta 6 meses luego de la última dosis *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No existen datos disponibles sobre el uso de HEMLIBRA en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado con el medicamento de que se produzcan defectos congénitos importantes y abortos espontáneos. No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales usando emicizumab-kxwh. Se desconoce si HEMLIBRA puede provocar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. HEMLIBRA debe usarse durante el embarazo solo si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo de que algo le ocurra al feto.

Todos los embarazos presentan un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones mencionadas.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de emicizumab-kxwh en la leche materna, los efectos en el niño lactante o los efectos en la producción de leche.

Se sabe que la leche materna contiene IgG humana. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de utilizar HEMLIBRA y todos los posibles efectos adversos de HEMLIBRA o de la afección subyacente de la madre en el niño lactante.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos mientras reciben HEMLIBRA.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de HEMLIBRA en pacientes pediátricos. El uso de HEMLIBRA en pacientes pediátricos con hemofilia A está respaldado por dos ensayos aleatorizados (HAVEN 1 y HAVEN 3) y dos ensayos de un solo grupo (HAVEN 2 y HAVEN 4). Todos los ensayos clínicos incluyeron a pacientes pediátricos del siguiente grupo etario: 47 adolescentes (de 12 años a menos de 18 años). Solo HAVEN 2 incluyó a pacientes pediátricos de los siguientes grupos etarios: 55 niños (de 2 años a menos de 12 años) y 5 bebés o niños pequeños (de 1 mes a menos de 2 años). No se observaron diferencias en la eficacia entre los diferentes grupos etarios *[consulte Estudios clínicos (14)]*.

Las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de emicizumab-kxwh fueron comparables en pacientes adultos y pediátricos de más de 6 meses con dosis equivalentes basadas en el peso. Se previeron concentraciones más bajas de emicizumab-kxwh en pacientes pediátricos de menos de 6 meses *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con HEMLIBRA fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes adultos con hemofilia A *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de HEMLIBRA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. No se identificaron diferencias en la respuesta entre pacientes adultos mayores y jóvenes en otras experiencias clínicas informadas.

11 DESCRIPCIÓN

Emicizumab-kxwh es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) biespecífico que se une al factor IXa y al factor X. Emicizumab-kxwh tiene un peso molecular aproximado de 145.6 kDa y se produce en células de mamíferos (ovario de hámster chino) genéticamente modificadas. Emicizumab-kxwh no tiene una relación estructural ni homología de secuencias con el FVIII y, como tal, no fomenta ni mejora la producción de inhibidores directos del FVIII.

HEMLIBRA (emicizumab-kxwh) en inyección es una solución estéril, sin conservantes, entre incolora y ligeramente amarilla para inyección subcutánea que se presenta en viales de dosis única que contienen emicizumab-kxwh en concentraciones de 12 mg/0.4 ml, 30 mg/ml, 60 mg/0.4 ml, 105 mg/0.7 ml, 150 mg/ml o 300 mg/2 ml.

Cada vial de dosis única de 12 mg contiene una solución de 0.4 ml de emicizumab-kxwh (12 mg), L-arginina (10.5 mg), L-histidina (1.2 mg) y poloxamer 188 (0.2 mg), ajustada a pH 6.0 con ácido L-aspártico.

Cada vial de dosis única de 30 mg contiene una solución de 1 ml de emicizumab-kxwh (30 mg), L-arginina (26.1 mg), L-histidina (3.1 mg) y poloxamer 188 (0.5 mg), ajustada a pH 6.0 con ácido L-aspártico.

Cada vial de dosis única de 60 mg contiene una solución de 0.4 ml de emicizumab-kxwh (60 mg), L-arginina (10.5 mg), L-histidina (1.2 mg) y poloxamer 188 (0.2 mg), ajustada a pH 6.0 con ácido L-aspártico.

Cada vial de dosis única de 105 mg contiene una solución de 0.7 ml de emicizumab-kxwh (105 mg), L-arginina (18.3 mg), L-histidina (2.2 mg) y poloxamer 188 (0.4 mg), ajustada a pH 6.0 con ácido L-aspártico.

Cada vial de dosis única de 150 mg contiene una solución de 1 ml de emicizumab-kxwh (150 mg), L-arginina (26.1 mg), L-histidina (3.1 mg) y poloxamer 188 (0.5 mg), ajustada a pH 6.0 con ácido L-aspártico.

Cada vial de dosis única de 300 mg contiene una solución de 2 ml de emicizumab-kxwh (300 mg), L-arginina (52.3 mg), L-histidina (6.2 mg) y poloxamer 188 (1 mg), ajustada a pH 6.0 con ácido L-aspártico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

HEMLIBRA funciona como puente entre el factor IX y el factor X activados para restablecer la función del factor VIII activado faltante que es necesario para una hemostasia eficaz.

12.3 Farmacocinética

Emicizumab-kxwh demostró una farmacocinética proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 0.3 mg/kg (0.1 veces la dosis inicial recomendada aprobada) a 6 mg/kg después de la administración subcutánea. Después de múltiples administraciones subcutáneas de una dosis de carga de 3 mg/kg de emicizumab-kxwh una vez a la semana durante las primeras 4 semanas en pacientes con hemofilia A, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas medias (± DE) de 52.6 ± 13.6 µg/ml en la semana 5. En la tabla 4, se muestran las concentraciones plasmáticas medias sostenidas (± DE) de emicizumab-kxwh en estado estacionario con las dosis de mantenimiento recomendadas.

Tabla 4 Concentraciones medias (± DE) en estado estacionario luego de una dosis de carga de emicizumab-kxwh por esquema de dosis de mantenimiento

	Dosis de mantenimiento		
Parámetros	**1.5 mg/kg una vez por semana**	**3 mg/kg una vez cada dos semanas**	**6 mg/kg una vez cada cuatro semanas**
$C_{máx,\ ee}$ (µg/ml)	55.1 ± 15.9	58.3 ± 16.4	67 ± 17.7
$ABC_{ee,\tau}$ (µg/ml*día)	376 ± 109	752 ± 218	1503 ± 437
$C_{mín,\ ee}$ (µg/ml)	51.2± 15.2	46.9 ± 14.8	38.5 ± 14.2
Proporción $C_{máx}$/ $C_{mín}$ (µg/ml)	1.08 ± 0.03	1.26 ± 0.12	1.85 ± 0.47

$ABC_{ee,\tau}$ = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo en estado estacionario durante el intervalo de administración (τ = 1, 2 o 4 semanas); $C_{máx,\ ee}$ = concentración plasmática máxima en estado estacionario; $C_{mín,\ ee}$ = concentración mínima en estado estacionario.

Absorción

Después de la administración subcutánea, la media (± DE) de la semivida de absorción fue 1.6 ± 1 día.

La biodisponibilidad absoluta después de la administración subcutánea de 1 mg/kg estuvo entre 80.4% y 93.1%. Se observaron perfiles farmacocinéticos similares después de la administración subcutánea en el abdomen, los brazos y los muslos *[consulte Posología y administración (2.2)]*.

Distribución

La media del volumen aparente de distribución (% del coeficiente de variación [%CV]) fue 10.4 litros (26.0%).

Eliminación

La media de la depuración aparente (%CV) fue 0.27 l/día (28.4%) y la media (± DE) de la semivida de eliminación aparente fue 26.9 ± 9.1 días.

Poblaciones específicas

La farmacocinética de emicizumab-kxwh no se ve afectada por la edad (1 año a 77 años), la raza (62.7% blanca, 22.9% asiática y 8% negra), la condición del inhibidor (inhibidor presente, 50%), insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina total de 1 vez a ≤ 1.5 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier concentración de aspartato-aminotransferasa [AST]), insuficiencia hepática moderada (definida como bilirrubina total de 1.5 veces a ≤ 3 veces el LSN y cualquier concentración de AST), insuficiencia renal leve (definida como depuración de la creatinina [CrCl] de 60 a 89 ml/min) e insuficiencia renal moderada (definida como CrCl de 30 a 59 ml/min). No se han estudiado los efectos de emicizumab-kxwh en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

En pacientes pediátricos de menos de 6 meses, las concentraciones previstas de emicizumab-kxwh fueron entre un 19% y 33% menores que en los pacientes mayores, en especial con dosis de mantenimiento de 3 mg/kg una vez cada dos semanas o 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas.

Peso corporal: la depuración aparente y el volumen de distribución de emicizumab-kxwh aumentaron con el aumento del peso corporal (9 kg a 156 kg). La dosificación en mg/kg brinda una exposición a emicizumab-kxwh similar en todo el intervalo de peso corporal.

Estudios de interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con HEMLIBRA.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra el medicamento depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos del ensayo excluyen comparaciones significativas de la incidencia de los anticuerpos contra el medicamento en los estudios descritos a continuación y la incidencia de los anticuerpos contra el medicamento en otros estudios, incluidos los de HEMLIBRA u otros productos con emicizumab.

En los ensayos clínicos con HEMLIBRA, el 5.1% de los pacientes (34/668) dio positivo en anticuerpos contra emicizumab-kxwh. Se expuso a los participantes a emicizumab-kxwh por una mediana de amplitud intercuartílica (IQR) de 103.1 (82.4 – 148.1) semanas. Las muestras de evaluación de anticuerpos contra el medicamento se obtuvieron en el período inicial y en concentraciones mínimas, en forma regular, a lo largo de toda la duración de los estudios.

Efectos de los anticuerpos contra el medicamento en farmacocinética

Las muestras con resultado positivo en anticuerpos también se evaluaron para detectar anticuerpos neutralizantes contra emicizumab-kxwh mediante un ensayo cromogénico del factor VIII modificado. Se evaluó a un total de 668 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra emicizumab-kxwh. El 5.1% de los pacientes (34/668) dio positivo en anticuerpos contra emicizumab-kxwh y el 2.7% de los pacientes (18/668) generó anticuerpos contra emicizumab-kxwh que eran neutralizantes in vitro. Del 2.7% de pacientes (18/668), los anticuerpos neutralizantes contra emicizumab-kxwh no tuvieron un impacto significativo desde el punto de vista clínico en la farmacocinética de HEMLIBRA en el 2.1% de los pacientes (14/668), mientras que se observó una disminución de la concentración plasmática de emicizumab-kxwh en el 0.6% de los pacientes (4/668).

Efectos de los anticuerpos contra el medicamento en farmacodinámica

Un paciente (1/668; 0.1%) presentó anticuerpos neutralizantes contra emicizumab-kxwh y una disminución de la concentración plasmática de emicizumab-kxwh y experimentó pérdida de la eficacia (que se manifestó como hemorragia intraterapéutica) después de 5 semanas de tratamiento, y suspendió el tratamiento con HEMLIBRA. *[Consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Estudios clínicos (14.3)]*.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales para investigar los efectos carcinógenos de emicizumab-kxwh. No se realizaron pruebas in vitro ni in vivo de emicizumab-kxwh para investigar la genotoxicidad.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales; no obstante, emicizumab-kxwh no ocasionó cambios toxicológicos en los órganos reproductivos de monos cynomolgus de ambos sexos en dosis de hasta 30 mg/kg/semana en estudios de toxicidad general subcutánea de hasta 26 semanas de duración y en dosis de hasta 100 mg/kg/semana en un estudio de toxicidad general intravenosa de 4 semanas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hemofilia A sin inhibidores del FVIII

Se evaluó la eficacia de HEMLIBRA para profilaxis de rutina en pacientes con hemofilia A sin inhibidores del FVIII en dos ensayos clínicos [estudios en adultos y adolescentes (HAVEN 3 y HAVEN 4)].

HAVEN 3 (Pacientes adultos y adolescentes)

El estudio HAVEN 3 (NCT02847637) fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y abierto realizado en 152 adultos y adolescentes de sexo masculino (de ≥ 12 años y con ≥ 40 kg) con hemofilia A sin inhibidores del FVIII quienes previamente recibieron tratamiento ocasional (según necesidad) o profiláctico con FVIII. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA, 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguida de 1.5 mg/kg una vez por semana [grupos A y D] o 3 mg/kg una vez cada dos semanas [grupo B] de allí en adelante, o no recibieron profilaxis (grupo C). Los pacientes del grupo C podían comenzar a recibir profilaxis con HEMLIBRA (3 mg/kg una vez cada dos semanas) luego de completar al menos 24 semanas sin profilaxis. Para los grupos A y B, el ajuste ascendente de la dosis a 3 mg/kg una vez por semana se permitió después de 24 semanas de profilaxis con HEMLIBRA para pacientes que experimentaron dos o más hemorragias que reunieran los requisitos (es decir, hemorragias espontáneas e importantes desde el punto de vista clínico que ocurren en estado estacionario). Para los pacientes del grupo D, el ajuste ascendente de la dosis se permitió después de la segunda hemorragia que reuniera los requisitos. Durante el estudio, se les realizó a cinco pacientes un ajuste ascendente de sus dosis de mantenimiento; sin embargo, este estudio no se diseñó para investigar el esquema de administración de 3 mg/kg una vez por semana.

Ochenta y nueve pacientes anteriormente tratados de manera ocasional (según necesidad) con FVIII fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 2:2:1 para recibir profilaxis con HEMLIBRA de 1.5 mg/kg una vez por semana (grupo A), 3 mg/kg una vez cada dos semanas (grupo B) o no recibir profilaxis (grupo C), con una estratificación según la tasa de hemorragias anteriores a las 24 semanas (< 9 o ≥ 9). Sesenta y tres pacientes anteriormente tratados con FVIII profiláctico fueron inscritos en el grupo D para recibir profilaxis con HEMLIBRA (1.5 mg/kg una vez por semana).

La eficacia se evaluó después de un mínimo de 24 semanas de seguimiento conforme a la tasa de hemorragias para hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación en pacientes anteriormente tratados de manera ocasional (según necesidad) con FVIII, que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir profilaxis con HEMLIBRA de 1.5 mg/kg una vez por semana (grupo A) o 3 mg/kg una vez cada dos semanas (grupo B), en comparación con los que no recibieron profilaxis (grupo C). El estudio también evaluó la comparación aleatorizada de los grupos A y C y los grupos B y C para determinar la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en la reducción de la cantidad total de hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias de articulaciones y hemorragias de articulaciones de referencia.

La eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con el tratamiento profiláctico previo con FVIII también se evaluó en pacientes que habían participado en un estudio de no intervención (NIS) antes de la inscripción (grupo D). Solo los pacientes del NIS se incluyeron en esta comparación, porque se recopiló información de hemorragias y tratamientos con el mismo nivel de detalle que el utilizado en HAVEN 3.

En la tabla 5, se muestran los resultados de eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA (de 1.5 mg/kg una vez por semana y 3 mg/kg una vez cada dos semanas) en comparación con la no profilaxis respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas, las hemorragias de articulaciones tratadas y las hemorragias de articulaciones de referencia tratadas.

Tabla 5 Tasa de hemorragias anualizada con profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la no profilaxis en pacientes de 12 años sin inhibidores del factor VIII

Criterio de valoración	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 36)	HEMLIBRA 3 mg/kg una vez cada dos semanas (N = 35)	Sin profilaxis (N = 18)
Hemorragias tratadas			
THA (IC del 95%) [a]	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	96% (92.5%, 98%) < 0.0001	97% (93.4%, 98.3%) < 0.0001	-
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	55.6 (38.1, 72.1)	60 (42.1, 76.1)	0 (0, 18.5)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 2.5)	0 (0, 1.9)	40.4 (25.3, 56.7)
Todas las hemorragias			
THA (IC del 95%) [a]	2.5 (1.6, 3.9)	2.6 (1.6, 4.3)	47.6 (28.5, 79.6)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	95% (90.1%, 97%) < 0.0001	94% (89.7%, 97%) < 0.0001	-
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	50 (32.9, 67.1)	40 (23.9, 57.9)	0 (0, 18.5)
Mediana de la THA (IQR)	0.6 (0, 3.9)	1.6 (0, 4)	46.9 (26.1, 73.9)
Hemorragias espontáneas tratadas			
THA (IC del 95%) [a]	1.0 (0.5, 1.9)	0.3 (0.1, 0.8)	15.6 (7.6, 31.9)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	94% (84.9%, 97.5%) < 0.0001	98% (94.4%, 99.4%) < 0.0001	-
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	66.7 (49.0, 81.4)	88.6 (73.3, 96.8)	22.2 (6.4, 47.6)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 1.3)	0 (0, 0)	10.8 (2.1, 26)
Hemorragias de articulaciones tratadas			
THA (IC del 95%) [a]	1.1 (0.6, 1.9)	0.9 (0.4, 1.7)	26.5 (14.7, 47.8)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	96% (91.5%, 98.1%) < 0.0001	97% (93%, 98.5%) < 0.0001	-
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	58.3 (40.8, 74.5)	74.3 (56.7, 87.5)	0 (0, 18.5)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 1.9)	0 (0, 1.3)	21.3 (14.5, 41.3)
Hemorragias de articulaciones de referencia tratadas			
THA (IC del 95%) [a]	0.6 (0.3, 1.4)	0.7 (0.3, 1.6)	13 (5.2, 32.3)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	95% (85.7%, 98.4%) < 0.0001	95% (85.3%, 98.2%) < 0.0001	-
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	69.4 (51.9, 83.7)	77.1 (59.9, 89.6)	27.8 (9.7, 53.5)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 1.4)	0 (0, 0)	12.8 (0, 39.1)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; IQR = amplitud intercuartílica, del percentil 25 al percentil 75.

[a] Basado en el modelo de regresión binomial negativo.

En el análisis intrapaciente de HAVEN 3, la profilaxis con HEMLIBRA produjo una reducción (68%) estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en la tasa de hemorragias para las hemorragias tratadas en comparación con la información de profilaxis anterior con FVIII recopilada en el NIS antes de la inscripción (consulte la tabla 6).

Tabla 6 Comparación intrapaciente de la tasa de hemorragias anualizada entre la profilaxis con HEMLIBRA y la profilaxis anterior con FVIII

Criterio de valoración	**HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 48)**	**Profilaxis anterior con FVIII (N = 48)**
Mediana del período de observación (semanas)	33.7	30.1
Hemorragias tratadas		
THA (IC del 95%) [a]	1.5 (1, 2.3)	4.8 (3.2, 7.1)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	68% (48.6%, 80.5%) < 0.0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	54.2 (39.2, 68.6)	39.6 (25.8, 54.7)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 2.1)	1.8 (0, 7.6)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; IQR = amplitud intercuartílica, del percentil 25 al percentil 75.

[a]Basado en el modelo de regresión binomial negativo.

HAVEN 4 (Pacientes adultos y adolescentes)

El estudio HAVEN 4 (NCT03020160) fue un ensayo clínico de un solo grupo, multicéntrico y abierto realizado en 41 adultos y adolescentes de sexo masculino (de ≥ 12 años y con ≥ 40 kg) con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII, quienes previamente recibieron tratamiento ocasional (según necesidad) o profiláctico con FVIII o agentes de desvío. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguida de 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas a partir de allí.

La eficacia se evaluó en un subgrupo de 36 pacientes con hemofilia A sin inhibidores del FVIII conforme a la tasa de hemorragias para hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación. El estudio también evaluó la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias de articulaciones tratadas y hemorragias de articulaciones de referencia tratadas.

En la tabla 7, se muestran los resultados de eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA de 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas en comparación con la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas, las hemorragias de articulaciones tratadas y las hemorragias de articulaciones de referencia tratadas. La mediana del tiempo de observación fue de 25.6 semanas (intervalo de 24.1 a 29.4 semanas).

Tabla 7 Tasa de hemorragias anualizada con profilaxis con HEMLIBRA 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas en pacientes de 12 años sin inhibidores del factor VIII

Criterio de valoración	THA[a] (IC del 95%) N = 36	Mediana de la THA (IQR) N = 36	% de cero hemorragias (IC del 95%) N = 36
Hemorragias tratadas	2.6 (1.5, 4.7)	0 (0, 2.1)	52.8 (35.5, 69.6)
Todas las hemorragias	4.8 (3.2, 7.1)	2.1 (0, 6.1)	27.8 (14.2, 45.2)
Hemorragias espontáneas tratadas	0.6 (0.2, 1.6)	0 (0, 0)	83.3 (67.2, 93.6)
Hemorragias de articulaciones tratadas	1.8 (0.8, 4)	0 (0, 1.9)	69.4 (51.9, 83.7)
Hemorragias de articulaciones de referencia tratadas	1.1 (0.4, 3.7)	0 (0, 0)	83.3 (67.2, 93.6)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; IQR = amplitud intercuartílica, del percentil 25 al percentil 75.

[a] Basado en el modelo de regresión binomial negativo.

14.2 Hemofilia A con inhibidores del FVIII

Se evaluó la eficacia de HEMLIBRA para profilaxis de rutina en pacientes con hemofilia A con inhibidores del FVIII en tres ensayos clínicos [estudios en adultos y adolescentes (HAVEN 1 y HAVEN 4) y un estudio pediátrico (HAVEN 2)].

HAVEN 1 (Pacientes adultos y adolescentes)

El estudio HAVEN 1 (NCT02622321) fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y abierto realizado en 109 adultos y adolescentes de sexo masculino (de ≥ 12 años y con ≥ 40 kg) con hemofilia A con inhibidores del FVIII, quienes previamente recibieron tratamiento ocasional (según necesidad) o profiláctico con agentes de desvío. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA (grupos A, C y D), 3 mg/kg una vez a la semana durante las primeras 4 semanas, seguida de 1.5 mg/kg una vez por semana de allí en adelante, o no recibieron profilaxis (grupo B). Los pacientes del grupo B podían comenzar a recibir profilaxis con HEMLIBRA después de al menos 24 semanas sin profilaxis. El ajuste ascendente de la dosis a 3 mg/kg una vez por semana se permitió después de 24 semanas con profilaxis con HEMLIBRA para pacientes que experimentaron dos o más hemorragias que reunieran los requisitos (es decir, hemorragias espontáneas e importantes desde el punto de vista clínico que ocurren en estado estacionario). Durante el estudio, se les realizó a dos pacientes un ajuste ascendente de sus dosis de mantenimiento; sin embargo, este estudio no se diseñó para investigar el esquema de administración de 3 mg/kg una vez por semana.

Cincuenta y tres pacientes anteriormente tratados de manera ocasional (según necesidad) con agentes de desvío fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir profilaxis con HEMLIBRA (grupo A) o no recibir profilaxis (grupo B), con una estratificación según la tasa de hemorragias anterior a las 24 semanas (< 9 o ≥ 9). Cuarenta y nueve pacientes anteriormente tratados con agentes de desvío profilácticos fueron inscritos en el grupo C para recibir profilaxis con HEMLIBRA. Siete pacientes anteriormente tratados de manera ocasional (según necesidad) con agentes de desvío que habían participado en el NIS antes de la inscripción, pero que no pudieron inscribirse en el estudio HAVEN 1 antes del cierre de los grupos A y B, fueron inscritos en el grupo D para recibir profilaxis con HEMLIBRA.

La eficacia se evaluó después de un mínimo de 24 semanas de seguimiento conforme a la tasa de hemorragias para hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación en pacientes anteriormente tratados de manera ocasional con agentes de desvío que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir profilaxis con HEMLIBRA (grupo A) en comparación con los que no recibieron profilaxis (grupo B). El estudio también evaluó la comparación aleatorizada de los grupos A y B para determinar la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en la reducción de la cantidad total de hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias de articulaciones y hemorragias de articulaciones de referencia, así como también el funcionamiento físico y los síntomas informados por los pacientes.

La eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con el tratamiento profiláctico previo con agentes de desvío también se evaluó en pacientes que habían participado en el NIS antes de la inscripción (grupo C). Solo los pacientes del NIS se incluyeron en esta comparación, porque se recopiló información de hemorragias y tratamientos con el mismo nivel de detalle que el utilizado en HAVEN 1.

En la tabla 8, se muestran los resultados de eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA de 1.5 mg/kg una vez por semana, en comparación con la no profilaxis respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas, las hemorragias de articulaciones tratadas y las hemorragias de articulaciones de referencia tratadas.

Tabla 8 Tasa de hemorragias anualizada con profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la no profilaxis en pacientes de 12 años con inhibidores del factor VIII

Criterio de valoración	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 35)	Sin profilaxis (N = 18)
Hemorragias tratadas		
THA (IC del 95%)[a]	2.9 (1.7, 5.0)	23.3 (12.3, 43.9)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13.0, 35.1)
Todas las hemorragias		
THA (IC del 95%)[a]	5.5 (3.6, 8.6)	28.3 (16.8, 47.8)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	80% (62.5%, 89.8%) < 0.0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	37.1 (21.5, 55.1)	5.6 (0.1, 27.3)
Mediana de la THA (IQR)	2 (0, 9.9)	30.2 (18.3, 39.4)
Hemorragias espontáneas tratadas		
THA (IC del 95%)[a]	1.3 (0.7, 2.2)	16.8 (9.9, 28.3)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	92% (84.6%, 96.3%) < 0.0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	68.6 (50.7, 83.1)	11.1 (1.4, 34.7)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 3.3)	15.2 (6.6, 30.4)
Hemorragias de articulaciones tratadas		
THA (IC del 95%)[a]	0.8 (0.3, 2.2)	6.7 (2.0, 22.4)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	89% (48%, 97.5%) 0.0050	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	85.7 (69.7, 95.2)	50.0 (26.0, 74.0)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 0)	1 (0, 14.4)
Hemorragias de articulaciones de referencia tratadas		
THA (IC del 95%)[a]	0.1 (0.03, 0.6)	3.0 (1.0, 9.1)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	95% (77.3%, 99.1%) 0.0002	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	94.3 (80.8, 99.3)	50.0 (26.0, 74.0)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 0)	1 (0, 6.5)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; IQR = amplitud intercuartílica, del percentil 25 al percentil 75.

[a] Basado en el modelo de regresión binomial negativo.

Se llevaron a cabo análisis descriptivos para evaluar la profilaxis con HEMLIBRA una vez por semana usando intervalos de tratamiento de 12 semanas hasta la semana 72. Las medias de las THA descriptivas para hemorragias tratadas se muestran en la tabla 9.

Tabla 9 Tasa de hemorragias anualizada con profilaxis con HEMLIBRA una vez por semana en intervalos de 12 semanas en pacientes de 12 años con inhibidores del factor VIII

Criterio de valoración	Intervalo (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						
Mediana de la THA (IC del 95%)	3.9 (1.1, 10.2)	2.2 (0.3, 7.6)	0.9 (0, 5.5)	0.4 (0, 4.4)	0.5 (0, 4.7)	0.6 (0, 4.9)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza con base en la distribución de Poisson; N = número de pacientes que aportaron información para los análisis en cada intervalo.

En el análisis intrapaciente de HAVEN 1, la profilaxis con HEMLIBRA produjo una reducción (79%) estadísticamente significativa (p = 0.0003) en la tasa de hemorragias para las hemorragias tratadas en comparación con la información de profilaxis anterior con agentes de desvío recopilada en el NIS antes de la inscripción (tabla 10).

Tabla 10 Comparación intrapaciente de la tasa de hemorragias anualizada entre la profilaxis con HEMLIBRA y la profilaxis anterior con agentes de desvío

Criterio de valoración	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 24)	Profilaxis anterior con agentes de desvío (N = 24)
Mediana del período de observación (semanas)	30.1	32.1
Hemorragias tratadas		
THA (IC del 95%) [a]	3.3 (1.3, 8.1)	15.7 (11.1, 22.3)
% de reducción (IC del 95%) valor de p	79% (51.4%, 91.1%) 0.0003	
% pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	70.8 (48.9, 87.4)	12.5 (2.7, 32.4)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 2.2)	12 (5.7, 24.2)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; IQR = amplitud intercuartílica, del percentil 25 al percentil 75.

[a] Basado en el modelo de regresión binomial negativo.

En el estudio HAVEN 1 se evaluaron los síntomas (inflamación dolorosa y presencia de dolor articular) y el funcionamiento corporal (dolor al moverse y dificultad para caminar largas distancias) asociados con la hemofilia e informados por los pacientes. La evaluación se llevó a cabo usando el cuestionario de Calificación de Salud Física de la Calidad de Vida Específico para Pacientes con Hemofilia (Haem-A-QoL) para pacientes de ≥ 18 años. El grupo de profilaxis con HEMLIBRA (grupo A) demostró una mejoría en comparación con el grupo sin profilaxis (grupo B) en la Calificación de la Subescala de Salud Física de Haem-A-QoL en la evaluación de la semana 25 (tabla 11). La mejoría en la Calificación de Salud Física fue respaldada también con la Calificación Total determinada mediante el Haem-A-QoL en la semana 25.

Tabla 11 Cambio en la Calificación de Salud Física de Haem-A-QoL con la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la no profilaxis en pacientes (≥18 años) con inhibidores del factor VIII en la semana 25

Calificaciones Haem-A-QoL de la semana 25	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N=25[a])	Sin profilaxis (N=14[a])
Calificación de Salud Física (intervalo de 0 a 100)[b]		
Media ajustada [c]	32.6	54.2
Diferencia en las medias ajustadas (IC del 95%)	21.6 (7.9, 35.2)	
valor de p	0.0029	

[a] Cantidad de pacientes ≥ 18 años que completaron el cuestionario Haem-A-QoL.

[b] Las puntuaciones más bajas representan un mejor funcionamiento.

[c] Ajustada para el período inicial, y del período inicial por interacción del grupo de tratamiento.

HAVEN 2 (Pacientes pediátricos)

El estudio HAVEN 2 (NCT02795767) fue un ensayo clínico multicéntrico, abierto y de un solo grupo realizado en pacientes pediátricos de sexo masculino (de < 12 años, o de 12 a 17 años que pesan < 40 kg) con hemofilia A con inhibidores del FVIII. Los pacientes recibieron 3 mg/kg de profilaxis con HEMLIBRA una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguida de 1.5 mg/kg una vez por semana a partir de allí.

En el estudio, se evaluó la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA, incluida la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA comparada con tratamientos previos con agentes de desvío profilácticos y ocasionales (según necesidad) en pacientes que habían participado de un estudio de no intervención (NIS) antes de la inscripción (análisis intrapaciente).

Al momento del análisis provisional, se evaluó la eficacia en 59 pacientes pediátricos que tenían < 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 cuatro pacientes de < 2 años.

Se calcularon la tasa de hemorragias anualizada (THA) y el porcentaje de los pacientes con cero hemorragias para 59 pacientes (tabla 12). La mediana del tiempo de observación para dichos pacientes fue de 29.6 semanas (intervalo de 18.4 a 63 semanas).

Tabla 12 Tasa de hemorragias anualizada con profilaxis con HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana en pacientes pediátricos de < 12 años con inhibidores del factor VIII (Análisis provisional)

Criterio de valoración	THA[a] (IC del 95%) N = 59	Mediana de la THA (IQR) N = 59	% de cero hemorragias (IC del 95%) N = 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 de articulaciones tratadas	0.2 (0.1, 0.4)	0 (0, 0)	89.8 (79.2, 96.2)
Hemorragias de articulaciones de referencia tratadas	0.1 (0, 0.7)	0 (0, 0)	96.6 (88.3, 99.6)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; IQR = amplitud intercuartílica, del percentil 25 al percentil 75.

[a] Basado en el modelo de regresión binomial negativo.

En el análisis intrapaciente, 18 pacientes pediátricos que habían participado en el NIS obtuvieron una THA para hemorragias tratadas de 19.8 (IC del 95% [15.3, 25.7]) en tratamientos anteriores con agentes de desvío (tratamiento profiláctico en 15 pacientes y tratamiento según necesidad para 3 pacientes). La profilaxis con HEMLIBRA produjo una THA para hemorragias tratadas de 0.4 (IC del 95% [0.2, 0.9]) con base en la regresión binomial negativa, que corresponde a un 98% de reducción en la tasa de hemorragias. Catorce pacientes (77.8%) tratados con profilaxis con HEMLIBRA tuvieron cero hemorragias tratadas.

En el estudio HAVEN 2 se evaluaron los síntomas (inflamación dolorosa y presencia de dolor articular) y el funcionamiento corporal (dolor al moverse) asociados con la hemofilia e informados por los pacientes. La evaluación se llevó a cabo usando el cuestionario de Calificación de Salud Física de la Calidad de Vida Específico para Pacientes con Hemofilia (Haemo-QoL-SF) para pacientes de ≥ 8 a < 12 años. La profilaxis con HEMLIBRA demostró una mejoría en la calificación de la Subescala de Salud Física de Haemo-QoL-SF en la evaluación de la semana 25.

HAVEN 4 (Pacientes adultos y adolescentes)

El estudio HAVEN 4 (NCT03020160) fue un ensayo clínico de un solo grupo, multicéntrico y abierto realizado en 41 adultos y adolescentes de sexo masculino (de ≥ 12 años y con ≥ 40 kg) con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII, quienes previamente recibieron tratamiento ocasional (según necesidad) o profiláctico con FVIII o agentes de desvío. Los pacientes recibieron profilaxis con HEMLIBRA de 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguida de 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas a partir de allí.

La eficacia se evaluó en un subgrupo de 5 pacientes con hemofilia A con inhibidores del FVIII conforme a la tasa de hemorragias para hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación. La mediana del tiempo de observación fue de 26.1 semanas (intervalo de 24.4 a 28.6 semanas). La profilaxis con HEMLIBRA produjo una THA (IC del 95%) para hemorragias tratadas de 1.2 (0.1, 14.8) basado en la regresión binomial negativa. Cuatro pacientes tratados con profilaxis con HEMLIBRA tuvieron cero hemorragias tratadas.

En la tabla 13, se muestran los resultados de eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA (de 1.5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg una vez cada dos semanas y 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas) en comparación con la tasa de hemorragias tratadas.

Tabla 13 Tasa de hemorragias anualizada (hemorragias tratadas) con profilaxis con HEMLIBRA en pacientes con o sin inhibidores del factor VIII

Criterio de valoración	HAVEN 1		HAVEN 2	HAVEN 3			HAVEN 4
	HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 35)	**Sin profilaxis (N = 18)**	**HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 59)**	**HEMLIBRA 1.5 mg/kg una vez por semana (N = 36)**	**HEMLIBRA 3 mg/kg una vez cada dos semanas (N = 35)**	**Sin profilaxis (N = 18)**	**HEMLIBRA 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas (N = 41)**
Mediana del período de eficacia (semanas)	29.3	24	29.6	29.6	31.3	24	25.6
THA (IC del 95%) [a]	2.9 (1.7, 5)	23.3 (12.3, 43.9)	0.3 (0.1, 0.5)	1.5 (0.9, 2.5)	1.3 (0.8, 2.3)	38.2 (22.9, 63.8)	2.4 (1.4, 4.3)
% de reducción frente a no profilaxis (IC del 95%), valor de p	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	-	-	96% (92.5%, 98%) < 0.0001	97% (93.4%, 98.3%) < 0.0001	-	-
% de pacientes con 0 hemorragias (IC del 95%)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)	86.4 (75, 94)	55.6 (38.1, 72.1)	60 (42.1, 76.1)	0 (0, 18.5)	56.1 (39.7, 71.5)
% de pacientes con 0 a 3 hemorragias (IC del 95%)	85.7 (69.7, 95.2)	11.1 (1.4, 34.7)	100 (93.9, 100)	91.7 (77.5, 98.2)	94.3 (80.8, 99.3)	5.6 (0.1, 27.3)	90.2 (76.9, 97.3)
Mediana de la THA (IQR)	0 (0, 3.7)	18.8 (13, 35.1)	0 (0, 0)	0 (0, 2.5)	0 (0, 1.9)	40.4 (25.3, 56.7)	0 (0, 2.1)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; IQR = amplitud intercuartílica, del percentil 25 al percentil 75; HAVEN 1 = pacientes adultos y adolescentes con inhibidores del factor VIII; HAVEN 2: pacientes pediátricos con inhibidores del factor VIII; HAVEN 3 = pacientes adultos y adolescentes sin inhibidores del factor VIII; HAVEN 4 = pacientes adultos y adolescentes con o sin inhibidores del factor VIII.

[a] Basado en el modelo de regresión binomial negativo.

14.3 Impacto clínico de la inmunogenicidad

Un paciente (1/668; 0.1%) con anticuerpos neutralizantes contra emicizumab-kxwh en los ensayos clínicos con HEMLIBRA presentó una disminución de la concentración plasmática de emicizumab-kxwh y pérdida de la eficacia (que se manifestó como hemorragia intraterapéutica) después de 5 semanas de tratamiento, y suspendió el tratamiento con HEMLIBRA *[consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.6)]*.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

HEMLIBRA (emicizumab-kxwh) en inyección se encuentra disponible en forma de solución estéril, sin conservantes, entre incolora y ligeramente amarilla que se presenta en viales de dosis única con las siguientes concentraciones:

Dosis	Volumen nominal	Concentración	Tamaño del envase (por caja)	Color de la tapa	Código Nacional de Medicamentos
12 mg	0.4 ml	30 mg/ml	1 vial	Gris	50242-927-01
30 mg	1 ml	30 mg/ml	1 vial	Azul cielo	50242-920-01
60 mg	0.4 ml	150 mg/ml	1 vial	Morado	50242-921-01
105 mg	0.7 ml	150 mg/ml	1 vial	Turquesa	50242-922-01
150 mg	1 ml	150 mg/ml	1 vial	Marrón	50242-923-01
300 mg	2 ml	150 mg/ml	1 vial	Amarillo	50242-930-01

Conservación y manipulación

- Conserve los viales de HEMLIBRA en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en las cajas originales para protegerlos de la luz. No lo congele. No lo agite.
- Antes de administrar una inyección y en caso de que sea necesario, los viales sin abrir de HEMLIBRA pueden conservarse fuera del refrigerador y luego volver a colocarse en este. La temperatura y el tiempo combinado total fuera del refrigerador no deben superar los 30 °C (86 °F) ni los 7 días (a una temperatura por debajo de los 30 °C [86 °F]), respectivamente.
- Una vez retirado del vial, deseche el contenido de HEMLIBRA si no se usa de inmediato.
- Deseche todo contenido de HEMLIBRA que no se haya usado.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomiende al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Uso de agentes de desvío o FVIII

Informe al paciente y/o cuidador que HEMLIBRA aumenta el potencial de coagulación. Informe al paciente y/o cuidador que debe suspender el uso profiláctico de agentes de desvío un día antes de comenzar la profilaxis con HEMLIBRA. Avise al paciente y/o cuidador que el uso profiláctico de FVIII puede continuarse durante la primera semana de la profilaxis con HEMLIBRA. Hable con el paciente y/o cuidador sobre la dosis adecuada de fármacos concomitantes, tales como agentes de desvío o FVIII, antes de comenzar la profilaxis con HEMLIBRA *[consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2) e Interacciones medicamentosas (7.1)]*.

Microangiopatía trombótica asociada con HEMLIBRA y aPCC

Informe al paciente y/o cuidador del posible riesgo de microangiopatía trombótica si se administra aPCC mientras se está recibiendo profilaxis con HEMLIBRA. Instruya al paciente y/o cuidador para que consulten con su proveedor de atención médica si se requiere aPCC en dosis acumuladas que superen 100 U/kg. Informe al paciente y/o cuidador que deben solicitar atención médica de inmediato si aparecen signos o síntomas de microangiopatía trombótica *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Tromboembolia asociada con HEMLIBRA y aPCC

Informe al paciente y/o cuidador del posible riesgo de tromboembolia si se administra aPCC mientras se está recibiendo profilaxis con HEMLIBRA. Instruya al paciente y/o cuidador para que consulten con su proveedor de atención médica si se requiere aPCC en dosis acumuladas que superen 100 U/kg. Informe al paciente y/o cuidador que deben solicitar atención médica de inmediato si aparecen signos o síntomas de tromboembolia *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Inmunogenicidad

Informe al paciente y/o cuidador de la existencia poco frecuente (incidencia < 1%) de pérdida de la eficacia mientras se recibe profilaxis con HEMLIBRA debido a la inmunogenicidad (anticuerpos neutralizantes contra emicizumab-kxwh). Instruya al paciente y/o cuidador para que informen de inmediato si hay signos clínicos de pérdida de la eficacia (p. ej., aumento de episodios de hemorragia intraterapéutica) *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Interferencia en las pruebas de coagulación de laboratorio

Informe al paciente y/o cuidador que HEMLIBRA interfiere en algunas pruebas de laboratorio que miden la coagulación sanguínea y puede ocasionar resultados falsos. Informe al paciente y/o cuidador que deben informar a todo proveedor de atención médica sobre esta posibilidad antes de realizar cualquier procedimiento médico o análisis sangre *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

Instrucción sobre la técnica de la inyección

HEMLIBRA debe usarse según las indicaciones de un proveedor de atención médica. Si un paciente o cuidador administrará HEMLIBRA por vía subcutánea, instrúyalo en lo que respecta a técnicas de inyección y evalúe la capacidad que tiene para colocar inyecciones subcutáneas a fin de garantizar la correcta administración de HEMLIBRA por vía subcutánea y determinar la idoneidad para el uso en el hogar *[consulte Instrucciones de uso]*.

Informe al paciente que debe seguir las recomendaciones del prospecto para pacientes aprobado por la FDA sobre la correcta eliminación de elementos punzantes.

HEMLIBRA® [emicizumab-kxwh]

Fabricado por:
Genentech, Inc.
Un miembro del grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

Licencia en los Estados Unidos n.°: 1048

HEMLIBRA® es una marca comercial registrada de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón
©2025 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Guía del medicamento
HEMLIBRA® (hem-lee-bruh)
(emicizumab-kxwh)
inyección, para uso subcutáneo

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HEMLIBRA?

HEMLIBRA aumenta el potencial de coagulación de la sangre. Siga atentamente las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre cuándo utilizar un agente de desvío según necesidad o el factor VIII (FVIII), y la dosis y el horario que debe utilizar para el tratamiento de la hemorragia intraterapéutica.

HEMLIBRA puede causar efectos secundarios graves cuando se lo utiliza con el concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC; FEIBA®), incluidos los que se describen a continuación:

- **Microangiopatía trombótica (MAT).** Esta es una afección relacionada con coágulos sanguíneos y lesiones a pequeños vasos sanguíneos que pueden dañar los riñones, el cerebro y otros órganos. Reciba asistencia médica de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes signos o síntomas durante o después del tratamiento con HEMLIBRA:
  - confusión
  - debilidad
  - hinchazón en los brazos y las piernas
  - coloración amarillenta de la piel y los ojos
  - dolores estomacales (en el abdomen) o en la espalda
  - náuseas o vómitos
  - sensación de malestar
  - disminución de orina
- **Coágulos sanguíneos (eventos trombóticos).** Se pueden formar coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de los brazos, las piernas, los pulmones o la cabeza. Reciba asistencia médica de inmediato si presenta cualquiera de estos signos o síntomas de coágulos sanguíneos durante o después del tratamiento con HEMLIBRA:
  - hinchazón en los brazos o las piernas
  - dolor o enrojecimiento en los brazos o las piernas
  - falta de aliento
  - dolor u opresión en el pecho
  - frecuencia cardíaca rápida
  - tos con sangre
  - sensación de desmayo
  - dolor de cabeza
  - entumecimiento en el rostro
  - dolor o hinchazón en los ojos
  - problemas en la visión

En caso de necesitar aPCC (FEIBA®), consulte con su proveedor de atención médica si considera que necesita más de 100 U/kg de aPCC (FEIBA®) en total.

Su organismo puede generar anticuerpos contra HEMLIBRA, lo que podría hacer que HEMLIBRA deje de hacer efecto correctamente. Comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato si nota que HEMLIBRA ya no le hace efecto (p. ej., aumento de las hemorragias).

Consulte **"¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HEMLIBRA?"** para obtener información adicional sobre efectos secundarios.

¿Qué es HEMLIBRA?

HEMLIBRA es un medicamento recetado que se utiliza como profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de hemorragias en adultos y niños, desde el nacimiento en adelante, con hemofilia A con o sin inhibidores del factor VIII.

La hemofilia A es una afección hemorrágica hereditaria en la que la falta de un factor de coagulación (factor VIII) o un defecto en este factor evitan que la sangre coagule con normalidad.

HEMLIBRA es un anticuerpo terapéutico que une los factores coagulantes para ayudar a que la sangre coagule.

Antes de utilizar HEMLIBRA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- está embaraza o planea quedar embarazada. Se desconoce si HEMLIBRA puede dañar al bebé en gestación. Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con HEMLIBRA.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si HEMLIBRA pasa a la leche materna.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados, los medicamentos de venta libre, las vitaminas o los suplementos de hierbas. Mantenga una lista de ellos para mostrarle a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo debo utilizar HEMLIBRA?

Consulte las "Instrucciones de uso" detalladas que incluye HEMLIBRA para obtener información sobre cómo preparar e inyectarse una dosis de HEMLIBRA, y sobre la forma apropiada de desechar (botar) las agujas y jeringas usadas.

- Utilice HEMLIBRA exactamente según las indicaciones de su proveedor de atención médica.
- **Suspenda el uso profiláctico de agentes de desvío un día antes de comenzar la profilaxis con HEMLIBRA.**
- **Puede continuar el uso profiláctico del factor VIII durante la primera semana de la profilaxis con HEMLIBRA.**
- HEMLIBRA se administra como una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea), que puede administrarse usted o que puede darle un cuidador.
- Su proveedor de atención médica debe mostrarle a usted o a su cuidador cómo preparar, medir e inyectar la dosis de HEMLIBRA antes de que usted se inyecte por primera vez.
- No intente inyectarse ni permita que otra persona lo haga a menos que su proveedor de atención médica les haya mostrado cómo hacerlo.
- Su proveedor de atención médica le recetará una dosis según su peso corporal. Si su peso cambia, dígaselo a su proveedor de atención médica.
- Recibirá HEMLIBRA una vez a la semana durante las primeras cuatro semanas. Luego, recibirá una dosis de mantenimiento según lo recetado por su proveedor de atención médica.
- Si omite una dosis de HEMLIBRA el día programado, administre la dosis de inmediato en cuanto lo recuerde. Debe administrarse la dosis omitida tan pronto como sea posible antes de la siguiente dosis programada, y luego continuar con su calendario normal de administración. **No** se administre dos dosis en un mismo día para compensar una dosis omitida.
- Es posible que HEMLIBRA interfiera en las pruebas de laboratorio que evalúan cómo se coagula la sangre, y puede provocar resultados erróneos. Hable con su proveedor de atención médica sobre el modo en que esto podría afectar la atención que recibe.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HEMLIBRA?

- Consulte **"¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HEMLIBRA?"**

Los efectos secundarios más comunes de HEMLIBRA incluyen los siguientes:

- enrojecimiento, sensibilidad, calor o picazón en la zona de la inyección
- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones

Esta no es una lista completa de los posibles efectos secundarios de HEMLIBRA.

Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar sobre efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar HEMLIBRA?

- Conserve HEMLIBRA en el refrigerador a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C). No lo congele.
- Conserve HEMLIBRA en el envase original para proteger los viales de la luz.
- No agite el contenido de HEMLIBRA.
- Si es necesario, los viales sin abrir de HEMLIBRA pueden conservarse fuera del refrigerador y luego volver a colocarse en este. HEMLIBRA no debe conservarse fuera del refrigerador durante más de 7 días en total o a una temperatura superior a 86 °F (30 °C).
- Después de transferir HEMLIBRA del vial a la jeringa, HEMLIBRA debe utilizarse de inmediato.
- Deseche (bote) lo que haya quedado sin usar de HEMLIBRA en el vial.

Mantenga HEMLIBRA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de HEMLIBRA.

Los medicamentos a veces se recetan para fines diferentes de los indicados en la Guía del medicamento. No use HEMLIBRA para tratar una afección para la cual no se recetó. No proporcione HEMLIBRA a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Esto puede ocasionarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica información sobre HEMLIBRA que esté escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de HEMLIBRA?

Ingrediente activo: emicizumab-kxwh

Ingredientes inactivos: L-arginina, L-histidina, poloxamer 188 y L-ácido aspártico.

Fabricado por: Genentech, Inc. Un miembro del grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
Licencia en los Estados Unidos n.° 1048
HEMLIBRA® es una marca comercial registrada de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón
©2025 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.
Para obtener más información, visite www.HEMLIBRA.com o llame al 1-866-HEMLIBRA.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: 07/2025

M-US-00008822(v8.0)