



APRENDER A

INYECTARSE HEMLIBRA

¿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 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.

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 en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.





Cuando comience el tratamiento con HEMLIBRA, este folleto le ayudará a preparar e inyectar el medicamento correctamente. Independientemente de si usted se inyecta el medicamento o se lo inyecta a la persona que cuida, esta información es un recordatorio de lo que aprendió en el consultorio de su proveedor de atención médica o en el centro de tratamiento de la hemofilia. Si tiene alguna pregunta, asegúrese de consultar a su proveedor de atención médica.

EN EL INTERIOR ENCONTRARÁ INFORMACIÓN SOBRE LO SIGUIENTE:

Preparación

| | |
|---|----|
| Información importante antes de comenzar..... | 5 |
| Suministros que necesitará | 6 |
| Preparación para la inyección | 8 |
| Cómo transferir HEMLIBRA del vial a la jeringa..... | 10 |
| Cómo inyectar HEMLIBRA..... | 14 |
| Cómo combinar viales | 17 |
| Cómo desechar los suministros utilizados | 21 |
| Consejos importantes para recordar..... | 22 |

Recuerde:

No debe inyectarse, ni administrarle la inyección a otra persona, a menos que su proveedor de atención médica le haya mostrado cómo hacerlo. Si tiene alguna duda, siempre consulte a su proveedor de atención médica y asegúrese de leer y comprender las Instrucciones de uso que se incluyen con HEMLIBRA antes de administrar la inyección.

La información contenida en este folleto no brinda asesoramiento médico ni reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica sobre su afección o tratamiento.

¿Cuáles son otros posibles efectos secundarios de HEMLIBRA?

Los efectos secundarios más comunes de HEMLIBRA incluyen los siguientes: reacciones en la zona de la inyección (enrojecimiento, sensibilidad, calor o picazón), dolor de cabeza y dolor en las articulaciones. Esta no es una lista completa de los posibles efectos secundarios de HEMLIBRA. Puede hablar 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 en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.



INFORMACIÓN IMPORTANTE ANTES DE COMENZAR

Antes de inyectar HEMLIBRA, es importante que lea, comprenda y siga las Instrucciones de uso. Su proveedor de atención médica debe mostrarle a usted o a su cuidador cómo preparar, medir e inyectar HEMLIBRA correctamente antes de que utilice el medicamento por primera vez. Consulte con su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta.

INFORMACIÓN IMPORTANTE

- **No** se inyecte, ni le administre la inyección a otra persona a menos que su proveedor de atención médica le haya mostrado cómo hacerlo
- Asegúrese de que el nombre HEMLIBRA aparezca en la caja y en la etiqueta del vial
- Antes de abrir el vial, lea la etiqueta para asegurarse de que tenga la concentración necesaria del medicamento para administrarse la dosis recetada por su proveedor de atención médica
- Su proveedor de atención médica determinará la dosis en mililitros (ml) que necesita inyectarse según su peso corporal
- HEMLIBRA viene en 6 concentraciones. Según la dosis, es posible que deba utilizar más de un vial para completar la dosis recetada en su totalidad. **No combine viales de HEMLIBRA de diferentes concentraciones en una inyección** para administrar la dosis recetada
- Revise la fecha de vencimiento en la caja y la etiqueta de los viales. **No** utilice el medicamento si la fecha de vencimiento ya pasó
- **Utilice cada vial solo una vez.** Después de inyectarse la dosis, deseche (bote) lo que haya quedado sin usar en el vial de HEMLIBRA. No guarde la cantidad de HEMLIBRA sin usar en el vial para su uso posterior
- **Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección que le recete su proveedor de atención médica**
- **Utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección una sola vez. Deseche (bote) las jeringas y agujas usadas en un contenedor de desecho de elementos punzantes**
- Si la dosis recetada supera los 2 ml, necesitará administrar más de una inyección de HEMLIBRA

Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.

SUMINISTROS

QUE NECESITARÁ

Algunos de los suministros necesarios para administrar la inyección pueden resultarle conocidos, mientras que otros pueden ser nuevos para usted.

ELEMENTOS INCLUIDOS EN LA CAJA DE HEMLIBRA



Viales de HEMLIBRA disponibles



INSTRUCCIONES
DE USO

¿SE NECESITA UNA
LÁMINA DE INYECCIÓN?

Puede utilizar la lámina de inyección que viene en el Kit de bienvenida de HEMLIBRA. Si bien no se requiere una lámina de inyección, puede ser útil para organizar los suministros para la inyección de HEMLIBRA. Si no recibió una lámina de inyección, o si perdió la suya y desea obtener una nueva, llámenos al número 1-866-HEMLIBRA (1-866-436-5427).

Es posible que deba utilizar dos unidades de algunos elementos, según la dosis que le recete su proveedor de atención médica. Si su proveedor de atención médica le receta una dosis que supera los 2 ml, necesitará administrar más de una inyección. Solo utilice las jeringas, las agujas de transferencia y las agujas de inyección que le recete su proveedor de atención médica. Puede obtener esos suministros en una farmacia especializada o en el consultorio del proveedor de atención médica.

ELEMENTOS NO INCLUIDOS EN LA CAJA DE HEMLIBRA



TOALLITAS HÚMEDAS
CON ALCOHOL



GASA



AGUA DE INYECCIÓN CALIBRE
25-27 CON PROTECTOR

Se utiliza para administrar HEMLIBRA. No utilice la aguja de inyección para extraer HEMLIBRA del vial.



AGUA DE TRANSFERENCIA CALIBRE
18 CON FILTRO DE
5 MICRONES

Si necesita más de un vial para inyectarse la dosis recetada, debe utilizar una aguja de transferencia nueva para cada vial. No utilice la aguja de transferencia para inyectar HEMLIBRA.



JERINGA

Para una inyección de hasta 1 ml, utilice una jeringa de 1 ml. Para una inyección de 1 ml a 2 ml, utilice una jeringa de 2 ml o 3 ml.



BOLAS DE ALGODÓN



CONTENEDOR
DE DESHECHO
DE ELEMENTOS
PUNZANTES

Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.



PREPARACIÓN

PARA LA INYECCIÓN

CÓMO CONSERVAR HEMLIBRA



Debe conservar HEMLIBRA en el refrigerador a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C). Antes de administrar una inyección, los viales sin abrir de HEMLIBRA pueden conservarse fuera del refrigerador y luego volver a colocarse en él. Asegúrese de no conservar HEMLIBRA fuera del refrigerador durante más de 7 días o a una temperatura superior a 86 °F (30 °C).

Es importante conservar HEMLIBRA en su envase original para protegerlo de la luz hasta que esté preparado para utilizarlo. No lo congele ni lo agite. Mantenga HEMLIBRA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

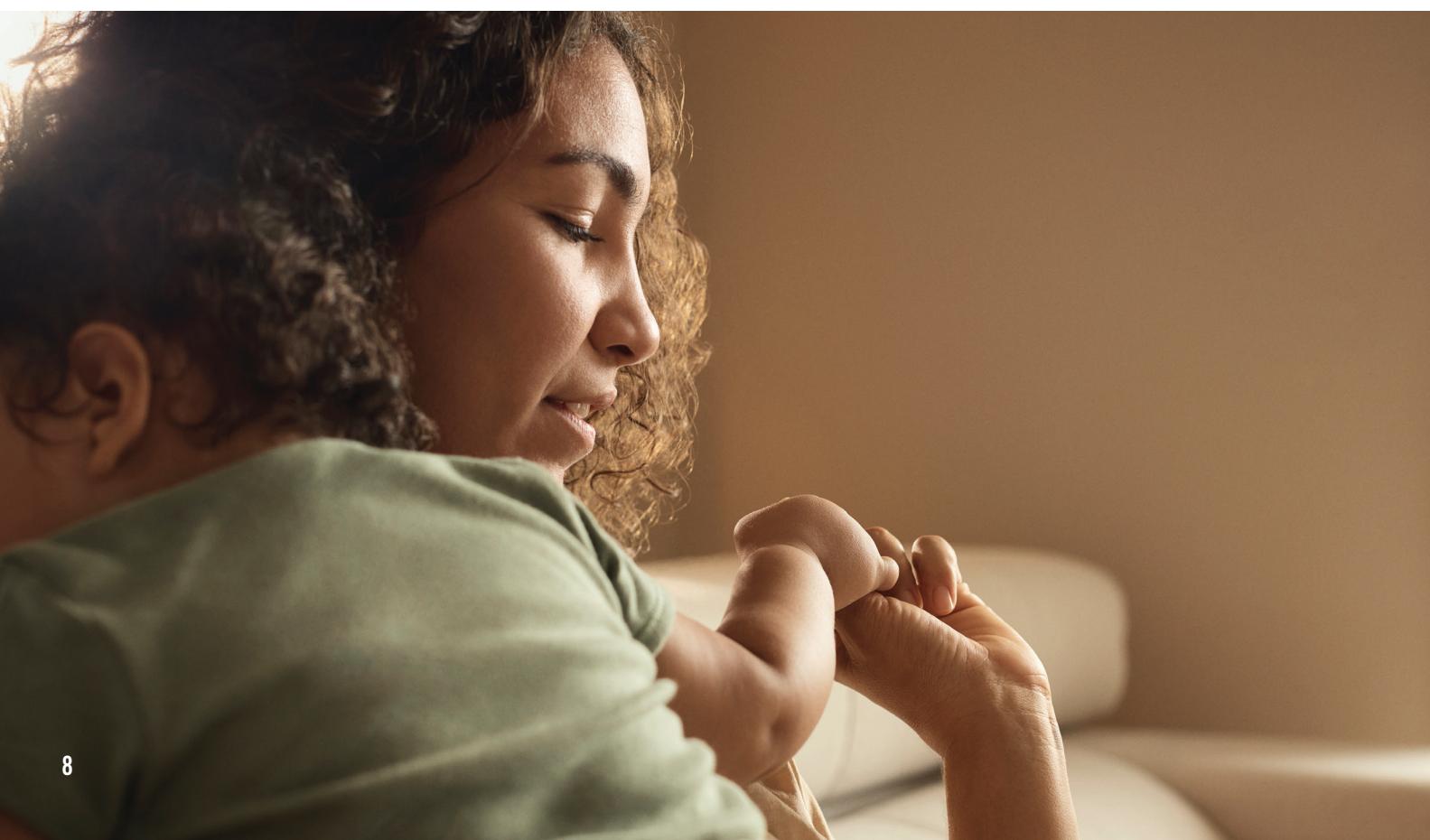
CÓMO EXAMINAR HEMLIBRA



Recuerde examinar todos los suministros antes de comenzar, incluidas la caja y la etiqueta del vial. Si los elementos están dañados, se cayeron o están vencidos, no los utilice; adquiera otros suministros nuevos. Cuando esté listo, coloque los suministros en una superficie de trabajo limpia, bien iluminada y plana.

Verifique que el nombre HEMLIBRA aparezca en la caja y en la etiqueta del vial. También revise el medicamento para asegurarse de que sea de la concentración correcta y no esté dañado ni vencido.

También deberá revisar el aspecto del medicamento. HEMLIBRA es un líquido de incoloro a ligeramente amarillo. No use el medicamento si está dañado, turbio, opaco, tiene color, le falta la tapa que cubre el tapón o presenta partículas.



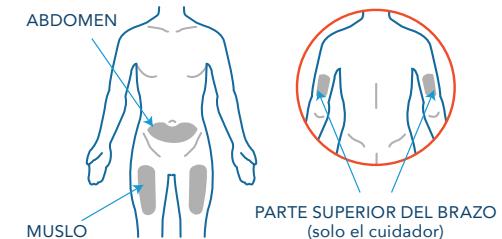
CÓMO ELEGIR LA ZONA DE LA INYECCIÓN



Antes de comenzar, deberá decidir dónde administrará la inyección. Debe utilizar una zona de inyección diferente cada vez que administre una inyección, al menos a 1 pulgada de la zona en la que administró la inyección anterior.

Puede administrarla en las siguientes zonas:

- Muslo (parte delantera o media)
- Zona del estómago (abdomen), excepto las 2 pulgadas alrededor del ombligo
- Parte externa y superior del brazo (solo si un cuidador capacitado es quien le administra la inyección)



No administre la inyección en zonas que se puedan irritar debido al uso de cinturones o pretinas.

No administre la inyección en lunares, cicatrices, hematomas ni zonas en las que la piel está sensible, enrojecida, dura o lesionada.

Cuando elija la zona de la inyección, límpielala con una toallita húmeda con alcohol. Deje que la piel se seque durante 10 segundos. No toque, abanique ni sople la zona limpia antes de administrar la inyección.

CÓMO LLEVAR UN REGISTRO DE LAS INYECCIONES



Puede resultarle útil llevar un registro de las inyecciones y las zonas donde las administra, el cual puede compartir con su proveedor de atención médica según sea necesario. Puede utilizar el registro provisto en el kit de bienvenida de HEMLIBRA o seguir utilizando el sistema que hoy le funciona bien.

CÓMO PREPARAR EL MEDICAMENTO



Antes de inyectar el medicamento, asegúrese de retirar los viales del refrigerador 15 minutos antes de usarlos y dejar que alcancen la temperatura ambiente protegidos de la luz solar directa sobre una superficie limpia y plana. No intente calentar los viales de otra forma. Recuerde lavarse las manos con agua y jabón.

Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.

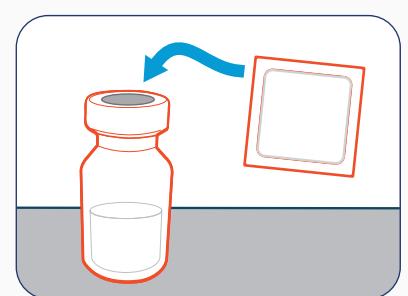
CÓMO TRANSFERIR HEMLIBRA

DEL VIAL A LA JERINGA

PASO 1. RETIRAR LA TAPA DEL VIAL Y LIMPIAR LA PARTE SUPERIOR



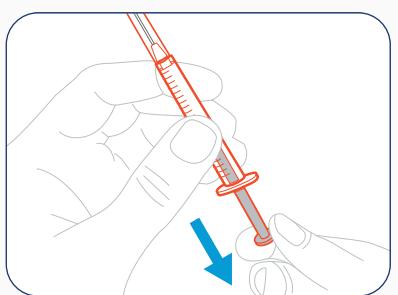
- Retire la tapa del vial.
- Limpie la parte superior del tapón del vial con una toallita húmeda con alcohol.
- Deseche (bote) la tapa del vial en el contenedor de desecho de elementos punzantes.



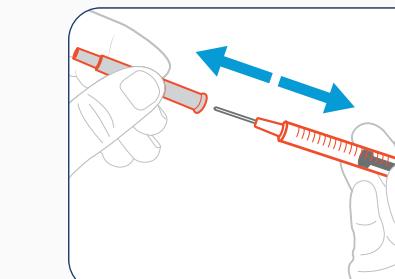
PASO 2. INSERTAR LA AGUJA DE TRANSFERENCIA CON FILTRO EN LA JERINGA



- Presione la aguja de transferencia con filtro contra la jeringa y gírela en el sentido de las manecillas del reloj hasta que quede completamente insertada.
- Retire lentamente el émbolo y deje que ingrese aire en la jeringa en la misma cantidad que la dosis recetada.

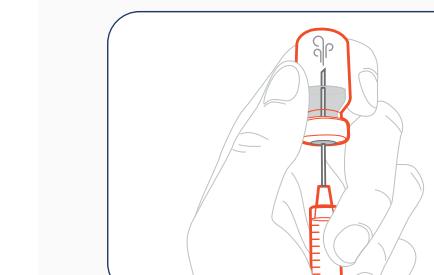
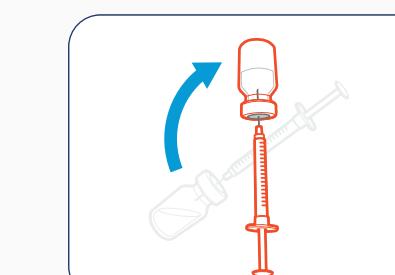
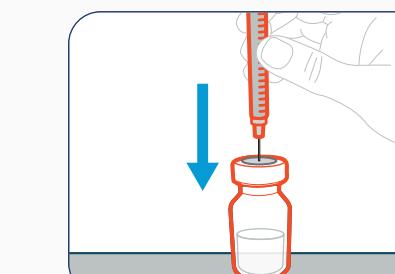


PASO 3. DESTAPAR LA AGUJA DE TRANSFERENCIA



- Sostenga la jeringa por el cilindro con la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.
- Retire cuidadosamente la tapa de la aguja de transferencia con un movimiento recto, lejos de su cuerpo. **No deseche la tapa. Coloque la tapa de la aguja de transferencia sobre una superficie limpia y plana.** Deberá volver a tapar la aguja de transferencia después de transferir el medicamento.
- **No toque** la punta de la aguja ni la apoye sobre ninguna superficie después de haber retirado la tapa de la aguja.

PASO 4. INYECTAR AIRE EN EL VIAL



- Mantenga el vial sobre la superficie de trabajo plana y, con un movimiento recto, inserte la aguja de transferencia que está en la jeringa por el **centro** del tapón del vial.
- Mantenga la aguja en el vial e inviértalo.

- Con la aguja apuntando hacia arriba, empuje el émbolo para inyectar el aire de la jeringa **por encima del nivel del medicamento**.
- Mantenga el dedo presionado contra el émbolo de la jeringa.
- **No** inyecte aire en el medicamento.

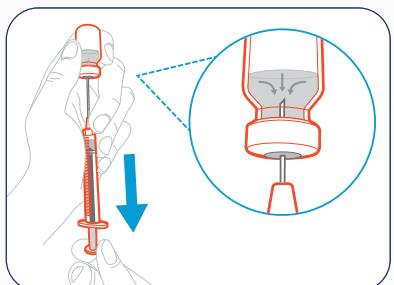
Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.

Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.

CÓMO TRANSFERIR HEMLIBRA

DEL VIAL A LA JERINGA

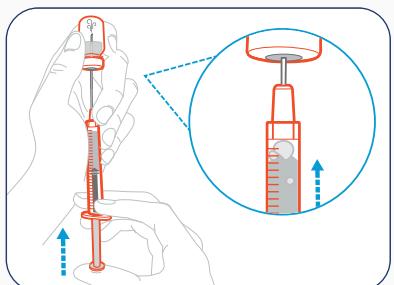
PASO 5. TRANSFERIR HEMLIBRA A LA JERINGA



- Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede **dentro del medicamento**.
- Tire lentamente del émbolo para llenar la jeringa con una cantidad de HEMLIBRA que sea superior a la necesaria para su dosis recetada.
- Asegúrese de no retirar por completo el émbolo de la jeringa.

Importante: si la dosis recetada es superior a la cantidad de HEMLIBRA en el vial, **extraiga todo el contenido de HEMLIBRA** y consulte la sección “**Cómo combinar viales**” en la página 17.

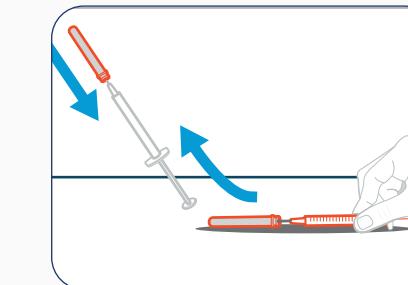
PASO 6. RETIRAR LAS BURBUJAS DE AIRE



- Mantenga la aguja en el vial y examine la jeringa para ver si hay burbujas de aire grandes. Las burbujas de aire demasiado grandes pueden reducir la dosis que recibe.
- Para eliminar las burbujas de aire grandes, golpee suavemente el cilindro de la jeringa con los dedos hasta que las burbujas de aire lleguen a la parte superior de la jeringa. Mueva la punta de la aguja hasta que esté **por encima del nivel del medicamento** y empuje lentamente el émbolo hacia arriba para expulsar las burbujas de aire de la jeringa.
- Si ahora la cantidad de HEMLIBRA en la jeringa es igual o inferior a la dosis recetada, mueva la punta de la aguja **hacia adentro del medicamento** y **retire** lentamente el émbolo de la aguja hasta que tenga una cantidad de HEMLIBRA **superior** a la que necesita para la **dosis recetada**.
- Asegúrese de no retirar por completo el émbolo de la jeringa.
- Repita los pasos anteriores hasta que haya eliminado las burbujas de aire grandes.

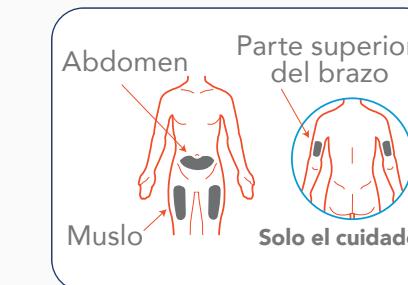
Nota: asegúrese de que la jeringa contenga la cantidad suficiente de HEMLIBRA para completar la dosis antes de continuar con el paso siguiente. Si no puede sacar la totalidad de HEMLIBRA, invierta el vial a su posición original para llegar a la cantidad restante.

PASO 7. VOLVER A TAPAR LA AGUJA DE TRANSFERENCIA



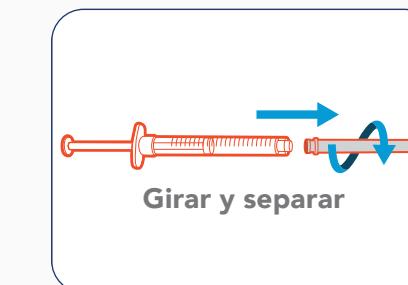
- Retire la jeringa con la aguja de transferencia del vial.
- Con una mano, deslice la aguja de transferencia dentro de la tapa y haga un **movimiento rápido hacia arriba** para cubrir la aguja.
- Una vez que la aguja esté cubierta, use **una mano** para empujar la tapa de la aguja de transferencia hacia la jeringa y que quede completamente ajustada. De esta manera evita pincharse accidentalmente con la aguja.

PASO 8. LIMPIAR LA ZONA DE LA INYECCIÓN



- Elija y **limpie** la zona de la inyección con una toallita húmeda con alcohol.
- Deje que la piel se seque durante unos 10 segundos. No toque, abanique ni sople la zona limpia antes de administrar la inyección.

PASO 9. RETIRAR LA AGUJA DE TRANSFERENCIA



- Para retirar la aguja de transferencia de la jeringa, gírela en el sentido contrario a las manecillas del reloj y sepárela suavemente.
- Deseche (bote) la aguja de transferencia usada en el contenedor de desecho de elementos punzantes.
- Nota:** consulte la siguiente página para obtener más instrucciones sobre cómo administrar la inyección.

No utilice la aguja de transferencia para inyectar HEMLIBRA, ya que esto podría causar daño, como dolor y hemorragia.

CÓMO INYECTAR

HEMLIBRA

Después de preparar la jeringa y limpiar la zona de la inyección, es momento de inyectar HEMLIBRA.

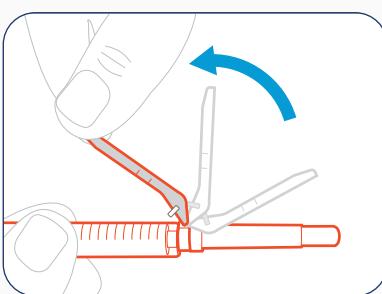
Lea todas las instrucciones y respete cada uno de los pasos. Su proveedor de atención médica le ayudará con el proceso para asegurarse de que usted se sienta cómodo antes de administrar la primera inyección. Si tiene alguna otra duda, puede consultar las instrucciones de uso que se encuentran en el bolsillo de este folleto.

PASO 10. INSERTAR LA AGUJA DE INYECCIÓN EN LA JERINGA



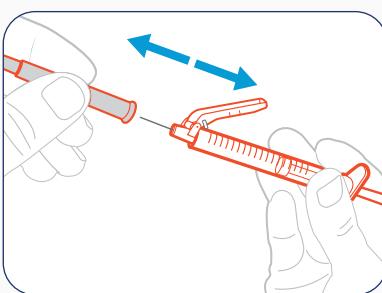
- Presione la aguja de inyección contra la jeringa y gírela en el sentido de las manecillas del reloj hasta que quede completamente insertada.

PASO 11. MOVER EL PROTECTOR



- Mueva el protector en dirección opuesta a la aguja y **hacia el cilindro de la jeringa**.

PASO 12. DESTAPAR LA AGUJA DE INYECCIÓN

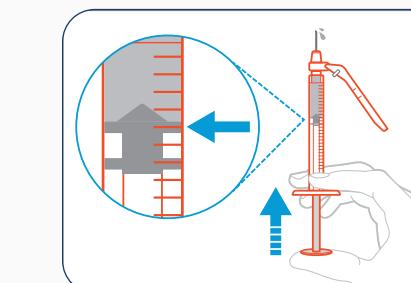


- Retire con cuidado la tapa de la aguja de inyección de la jeringa.
- Deseche (bote) la tapa en el contenedor de desecho de elementos punzantes.
- No toque** la punta de la aguja ni deje que entre en contacto con ninguna superficie.
- Después de retirar la tapa de la aguja de inyección, se debe inyectar inmediatamente el contenido de HEMLIBRA que está en la jeringa.

Nota: HEMLIBRA no debe conservarse en la jeringa. La dosis de HEMLIBRA en la jeringa debe inyectarse **debajo de la piel** (inyección subcutánea) de inmediato.

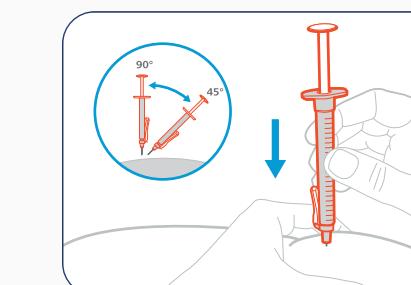
Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.

PASO 13. AJUSTAR EL ÉMBOLO A LA DOSIS RECETADA



- Empuje lentamente el émbolo hasta llegar a la dosis recetada.
- Asegúrese de que el borde superior del émbolo esté alineado con la marca en la jeringa que indica la dosis recetada.

PASO 14. INYECCIÓN SUBCUTÁNEA (DEBAJO DE LA PIEL)



- Pellizque la zona de inyección seleccionada e inserte la aguja por completo en un ángulo de **45° a 90°** con un movimiento rápido y firme. **No** sostenga ni empuje el émbolo mientras inserta la aguja.
- Mantenga la posición de la jeringa y suelte la zona de inyección que pellizcó.

Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.

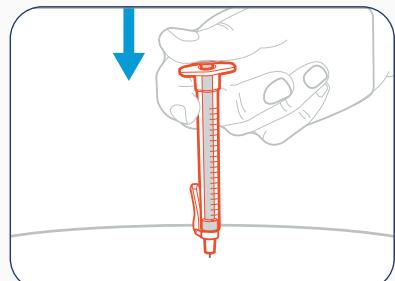
CÓMO INYECTAR

HEMLIBRA

CÓMO COMBINAR

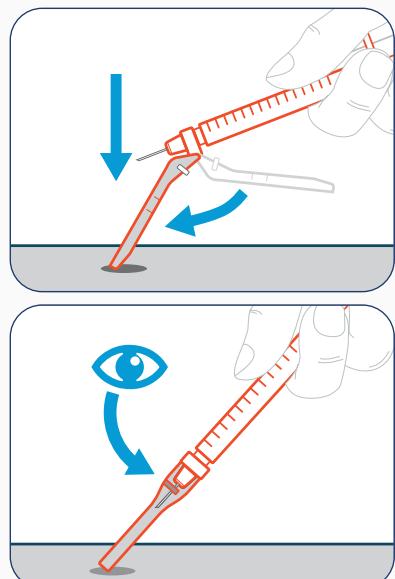
VIALES

PASO 15. INYECTAR HEMLIBRA



- Inyecte lentamente todo el contenido de HEMLIBRA empujando el émbolo con suavidad hasta el fondo.
- Retire la jeringa con la aguja de la zona de la inyección en el mismo ángulo de inserción.

PASO 16. CUBRIR LA AGUJA CON EL PROTECTOR



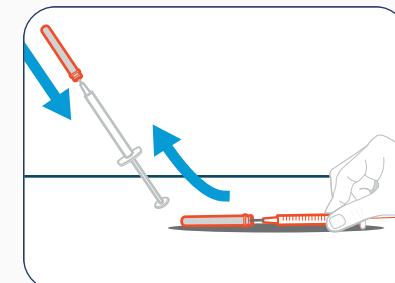
- Mueva el protector hacia adelante en un ángulo de 90°, alejándolo del cilindro de la jeringa.
- Mientras sostiene la jeringa con una mano, **presione el protector hacia abajo** sobre una superficie plana con un movimiento firme y rápido hasta que escuche un "clic".
- Si no escucha un "clic", verifique que la aguja esté completamente cubierta por el protector.
- Mantenga los dedos detrás del protector y lejos de la aguja en todo momento.
- **No** retire la aguja de inyección de la jeringa.

Es posible que deba utilizar más de un vial para completar la dosis recetada en su totalidad.

De ser así, siga los pasos que figuran a continuación después de haber extraído HEMLIBRA del primer vial. **No combine viales de HEMLIBRA de diferentes concentraciones en una inyección para administrar la dosis recetada.**

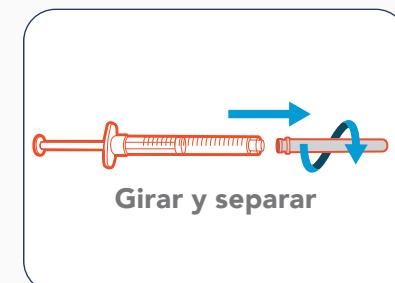
Si tiene alguna pregunta, consulte a su proveedor de atención médica.

PASO A. VOLVER A TAPAR LA AGUJA DE TRANSFERENCIA



- Retire la jeringa con la aguja de transferencia del primer vial.
- **Con una mano**, deslice la aguja de transferencia dentro de la tapa y haga un **movimiento rápido hacia arriba** para cubrir la aguja.
- Una vez que la aguja esté cubierta, use **una mano** para empujar la tapa de la aguja de transferencia hacia la jeringa y que quede completamente ajustada. De esta manera evita pincharse accidentalmente con la aguja.

PASO B. RETIRAR LA AGUJA DE TRANSFERENCIA



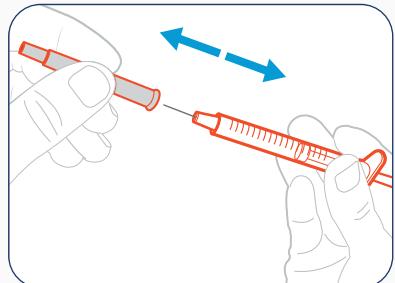
- Para retirar la aguja de transferencia de la jeringa, gírela en el sentido contrario a las manecillas del reloj y sepárela suavemente.
- Deseche (bote) la aguja de transferencia usada en el contenedor de desecho de elementos punzantes.

PASO C. INSERTAR UNA NUEVA AGUJA DE TRANSFERENCIA CON FILTRO EN LA JERINGA



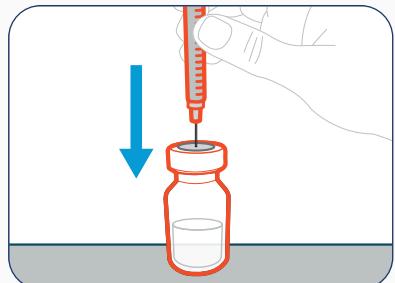
- Presione una **nueva** aguja de transferencia con filtro contra la jeringa y gírela en el sentido de las manecillas del reloj hasta que esté completamente insertada.
- Tire lentamente del émbolo y deje que ingrese aire en la jeringa.
- **Nota:** debe utilizar una aguja de transferencia nueva cada vez que extraiga HEMLIBRA de un vial nuevo.

PASO D. DESTAPAR LA AGUJA DE TRANSFERENCIA

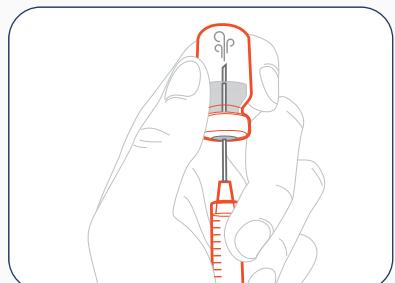
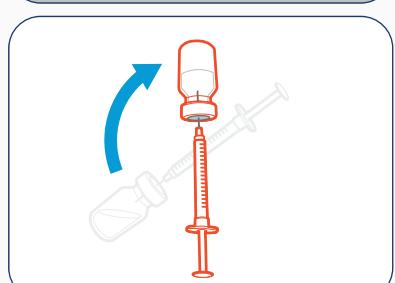


- Sostenga la jeringa por el cilindro con la tapa de la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.
- Retire cuidadosamente la tapa de la aguja de transferencia con un movimiento recto, lejos de su cuerpo. **No deseche la tapa.** Deberá volver a tapar la aguja de transferencia después de extraer el medicamento.
- **No toque** la punta de la aguja.

PASO E. INYECTAR AIRE EN EL VIAL

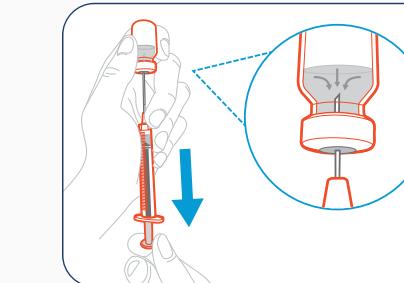


- Mantenga el nuevo vial sobre la superficie de trabajo plana y, con un movimiento recto, inserte la aguja de transferencia nueva que está en la jeringa por el **centro** del tapón del vial.
- Mantenga la aguja de transferencia en el vial e inviértalo.



- Con la aguja apuntando hacia arriba, inyecte el aire de la jeringa **por encima del nivel del medicamento**.
- Mantenga el dedo presionado contra el émbolo de la jeringa.
- **No** inyecte aire en el medicamento.

PASO F. TRANSFERIR HEMLIBRA A LA JERINGA



- Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede **dentro del medicamento**.
- Tire lentamente del émbolo para llenar el cilindro de la jeringa con una cantidad de HEMLIBRA que sea superior a la necesaria para la dosis recetada.
- Asegúrese de no retirar por completo el émbolo de la jeringa.
- **No** utilice la aguja de transferencia para inyectar HEMLIBRA, ya que esto podría causar daño, como dolor y hemorragia.
- **Nota:** asegúrese de que la jeringa contenga la cantidad suficiente de HEMLIBRA para completar la dosis antes de continuar con los pasos siguientes. Si no puede sacar la totalidad de HEMLIBRA, invierta el vial a su posición original para llegar a la cantidad restante.

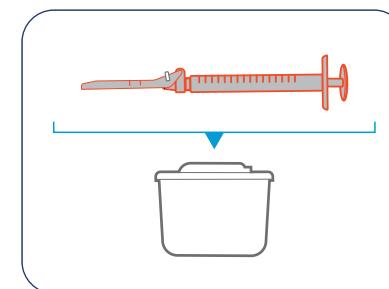
¿CÓMO COMBINO LOS VIALES?

Repita los pasos A a F con cada vial adicional hasta tener una cantidad de HEMLIBRA superior a la necesaria para la dosis recetada. Una vez que haya hecho esto, mantenga la aguja de transferencia en el vial y vuelve al paso 6 de preparación de la aguja de transferencia, “**Retire las burbujas de aire**”, en la página 12. Continúe con los pasos restantes.

CÓMO DESECHAR LOS SUMINISTROS UTILIZADOS

Una vez que termine de inyectar HEMLIBRA, deseche todos los viales utilizados, las agujas, las tapas de las agujas de inyección y las jeringas usadas en un contenedor de desecho de elementos punzantes. **No** deseche (bote) tapas, viales, agujas o jeringas sueltas en los residuos domésticos.

Si no tiene un contenedor de desecho de elementos punzantes aprobado por la FDA, puede utilizar un contenedor doméstico que esté fabricado de plástico resistente, con tapa hermética resistente a las perforaciones para que los objetos punzantes no puedan atravesarla, que permanezca en posición vertical y estable durante el uso, que sea resistente a las fugas, y que posea una etiqueta adecuada que advierta sobre la presencia de residuos peligrosos dentro del contenedor.



- **Utilice el vial una sola vez.** Deseche lo que haya quedado sin usar del medicamento en el vial. No guarde el medicamento sin usar en el vial para su uso posterior.
- **No** intente retirar la aguja de inyección usada de la jeringa usada.
- **No vuelva a tapar** la aguja de inyección con la tapa.
- No deseche (bote) ningún contenedor de desecho de elementos punzantes usado en sus residuos domésticos, a menos que las pautas de su comunidad lo permitan. No recicle su contenedor de desecho de elementos punzantes usado.
- Cuando su contenedor de desecho de elementos punzantes esté a punto de llenarse, deberá seguir las pautas de su comunidad para desechar (botar) de forma correcta su contenedor de desecho de elementos punzantes. Para obtener información adicional sobre la eliminación segura de elementos punzantes e información específica sobre la eliminación de elementos punzantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA, <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.
- **Importante: siempre mantenga el contenedor de desecho de elementos punzantes fuera del alcance de los niños.**

¿QUÉ HAGO DESPUÉS DE LA INYECCIÓN?

No frote la zona de la inyección después de la administración. Es posible que observe algunas gotas de sangre en la zona. De ser así, presione con una gasa o una bola de algodón hasta que deje de sangrar. Si aparecen hematomas, puede colocarse una compresa fría. Si el sangrado no se detiene, comuníquese con su proveedor de atención médica.

Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los **efectos secundarios graves**, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.

RESUMEN DE LOS CONSEJOS PARA LA INYECCIÓN

A continuación, se presenta una lista de consejos para recordar antes y después de inyectar HEMLIBRA. Para obtener una lista completa de las instrucciones, consulte las Instrucciones de uso de HEMLIBRA.

- Deje HEMLIBRA fuera del refrigerador durante al menos 15 minutos para que esté a temperatura ambiente antes de la inyección. (Por ejemplo, podría sacar HEMLIBRA del refrigerador la mañana de la inyección para que alcance la temperatura ambiente mientras se prepara para el día, o bien sacar HEMLIBRA del refrigerador antes de irse a dormir por la noche si tiene planeado administrarse la inyección apenas se levante por la mañana)
- Si se siente nervioso al administrarse la primera inyección, puede ser útil **usar algunas técnicas de relajación o hablar por videollamada con un amigo para recibir apoyo**
- Asegúrese de **rotar las zonas de la inyección** cada vez que se administre el tratamiento. Deben estar al menos a 1 pulgada de la zona en la que administró la inyección anterior
- Para evitar que se formen burbujas o espuma, tire **lentamente** del émbolo mientras llene la jeringa
- Después de usar un algodón empapado en alcohol para limpiar la zona de la inyección, **deje secar la piel al menos 10 segundos** antes de inyectarse
- **Pellizque la piel** para evitar el músculo al inyectarse
- La medicación se debe inyectar **lentamente** después de que la aguja haya penetrado la piel
- Después de la inyección, **no se frote la zona de la inyección**
- Si ve hematomas, **se puede aplicar una compresa fría** presionando suavemente
- Siempre **hable con su médico** si tiene preguntas sobre cómo administrarse HEMLIBRA, incluidos otros consejos de inyección

Consejos para ayudarle a mantenerse al día con sus inyecciones

Es importante que utilice HEMLIBRA exactamente de la forma en que se lo indicó su proveedor de atención médica. A continuación, se detallan algunos consejos que pueden ayudarle a mantener la rutina de dosificación recetada.



Elija el día y el horario de su inyección; deben permanecer iguales para cada inyección.



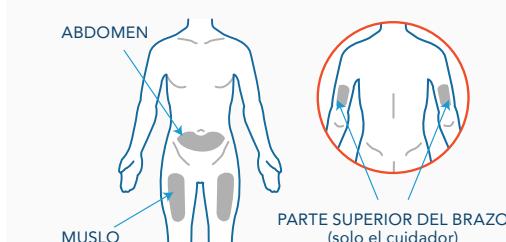
Programe recordatorios en el calendario de su teléfono o computadora, o pregunte a su proveedor de atención médica sobre aplicaciones útiles.



Utilice un calendario de pared o de escritorio para marcar el día de su inyección; puede utilizar los adhesivos de recordatorio proporcionados en el registro de inyecciones del kit de bienvenida de HEMLIBRA.

Tenga en cuenta las herramientas de registro de las inyecciones

Puede resultarle útil llevar un registro de las inyecciones, el cual puede compartir con su proveedor de atención médica según sea necesario.



Podría utilizar el registro provisto en el kit de bienvenida de HEMLIBRA o seguir utilizando el sistema que hoy le funciona bien. A medida que registra sus inyecciones, recuerde hacer lo siguiente:

- Anotar la fecha, la hora y la información del lote del vial en caso de que su proveedor de atención médica necesite esa información en el futuro
- Anotar la zona que usó para la inyección de modo que no lo olvide
- Revisar si se está quedando sin suministros. En tal caso, comuníquese con su proveedor de atención médica para solicitar más suministros a fin de que siempre cuente con lo que necesita para inyectarse HEMLIBRA

RECURSOS DE ASISTENCIA

PARA LA INYECCIÓN

Si necesita recordar cómo inyectar HEMLIBRA, puede:

- Comunicarse con su proveedor de atención médica para hacerle preguntas
- Revisar las Instrucciones de uso que se incluyen con HEMLIBRA
- Visitar el sitio web TakingHEMLIBRA.com para ver videos sobre la inyección
- Comunicarse con su gerente comunitario y de cuentas (ACM) de Genentech local, quien puede brindarle educación después de que usted reciba la capacitación de su proveedor de atención médica. No intente inyectarse usted mismo, ni administrarle la inyección a otra persona, a menos que su proveedor de atención médica le haya mostrado cómo hacerlo. Los ACM son empleados de Genentech y no brindan asesoramiento médico.

Consulte siempre a su médico sobre las opciones de tratamiento

• • • **CONNECTS**

PATIENT RESOURCE CENTER

LLAME AL (866) HEMLIBRA 0 AL (866) 436-5427.

Nuestro centro integral de recursos, Connects para HEMLIBRA, le ayuda a obtener la información que necesita sobre HEMLIBRA. Podemos ayudarle con lo siguiente:

- Comunicarse con su gerente comunitario y de cuentas local
- Obtener información sobre el Programa de copago de HEMLIBRA que puede ayudarle con los costos de HEMLIBRA que usted paga de su bolsillo, si reúne los requisitos
- Comprender su cobertura de seguro médico para HEMLIBRA

HEMLIBRA Access Solutions® podría ayudarle a comprender cómo obtener el HEMLIBRA que necesita, incluso si no puede pagarlo. Obtenga más información en el folleto de Access Solutions en el Kit de bienvenida de HEMLIBRA o visite HEMLIBRA.com/ACCESS

Estamos aquí para ayudar, en inglés y español, de lunes a viernes, de 9:00 a. m. a 8:00 p. m., hora del Este (de 6:00 a. m. a 5:00 p. m., hora del Pacífico).

Regístrate en HEMLIBRA.com para recibir actualizaciones de noticias y consejos de tratamiento.

La información contenida en este folleto no brinda asesoramiento médico ni reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica sobre su afección o tratamiento.

Consulte en este folleto la Información importante de seguridad, incluidos los efectos secundarios graves, así como la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento de HEMLIBRA que lo acompañan.

Genentech
A Member of the Roche Group



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.
©2024 Genentech USA, Inc. Todos los derechos reservados. M-US-00002868(v7.0) 04/24

HEMLIBRA
emicizumab-kxwh
150 mg/ml
injection for subcutaneous use

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)

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

—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

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.

Omisión de dosis

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 (cromogénicos bovinos) para los valores de los inhibidores del FVIII |
| Ensayos Bethesda (basados en la coagulación) para los valores de los inhibidores del FVIII | Tiempo de trombina (TT) |
| Ensayos de una etapa de factor único basados en el aPTT | Ensayos de una etapa de factor único basados en el tiempo de protrombina (PT) |
| Ensayo de resistencia a la proteína C activada basado en el aPTT (APC-R) | Ensayos de base cromogénica de factor único diferente del FVIII* |
| Tiempo de coagulación activado (ACT) | 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 $\geq 10\%$ 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

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. Despues 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 (\pm DE) de $52.6 \pm 13.6 \mu\text{g/ml}$ en la semana 5. En la tabla 4, se muestran las concentraciones plasmáticas medias sostenidas (\pm DE) de emicizumab-kxwh en estado estacionario con las dosis de mantenimiento recomendadas.

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

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

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

Absorción

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

La biodisponibilidad absoluta despues de la administración subcutánea de 1 mg/kg estuvo entre 80.4% y 93.1%. Se observaron perfiles farmacocinéticos similares despues 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 (\pm 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 carcinogénos 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.

^aBasado 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.

^aBasado 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

Recomienda 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

HEMLIBRA® es una marca comercial registrada de

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón

©2025 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Licencia en los Estados Unidos n.º: 1048

**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
 - sensación de desmayo
 - dolor de cabeza
 - entumecimiento en el rostro
 - dolor o hinchazón en los ojos
 - problemas en la visión
 - tos con sangre

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 embarazada 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.º 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