

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 de EE. UU.: 2017

ADVERTENCIA: MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y TROMBOEMBOLIA

Consulte la Información de prescripción completa para leer todo el cuadro 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 complejo de protrombina activado (aPCC) durante 24 horas o más a pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA. Supervise el desarrollo 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 con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es 3 mg/kg por inyección subcutánea una vez a la semana durante las primeras 4 semanas, seguida de una dosis de 1.5 mg/kg una vez a la semana. (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 FORMA FARMACÉUTICA 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 Interferencia en las pruebas de coagulación de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Hipercoagulabilidad por el uso concomitante de aPCC, rFVIIa o FVIII

FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Inyección:

- 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)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Interferencia en las pruebas de coagulación de laboratorio: HEMLIBRA interfiere en las pruebas de tiempo de coagulación activado (ACT), tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y 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. (5.3, 7.2)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 10\%$) 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 el prospecto para pacientes aprobado por la FDA.

Revisado: 11/2017

7.2 Interacciones del medicamento con las pruebas de laboratorio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* Las secciones o subsecciones de la Información de prescripción completa que fueron omitidas no se mencionan.

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 complejo de protrombina activado durante 24 horas o más a pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA. Supervise el desarrollo 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 con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología recomendada

Para uso subcutáneo únicamente.

La dosis recomendada es 3 mg/kg por inyección subcutánea una vez a la semana durante las primeras 4 semanas, seguida de una dosis de 1.5 mg/kg una vez a la semana.

Omisión de dosis

Si no se administra una dosis de HEMLIBRA en el día programado, administre la dosis de inmediato antes del día de la siguiente dosis programada y luego retome el cronograma de dosis semanal usual. No duplique la dosis para compensar una dosis faltante.

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 decoloración 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 está decolorado.
- Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia 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 utilice viales de HEMLIBRA con diferentes concentraciones cuando combine viales para administrar la dosis recetada.
- 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-Lok™, 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-Lok™, graduación de 0.1 ml, estéril, solo para inyecciones, de único uso, sin látex y apirógena, comercialmente disponible en los EE. UU.

- Puede utilizarse una aguja de transferencia que cumpla con los siguientes criterios: aguja de acero inoxidable con conexión Luer-Lok™, estéril, calibre 18, de 1½ pulgada de largo, punta semirroma, de único uso, sin látex y apirógena, comercialmente disponible en los EE. UU.
- Puede utilizarse una aguja de inyección que cumpla con los siguientes criterios: de acero inoxidable con conexión Luer-Lok™, estéril, calibre 26, 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 y externa de los brazos, 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 y externa del brazo.
- Deseche los restos de HEMLIBRA del vial de dosis única que no se hayan utilizado.

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

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

Inyección:

- 30 mg/ml
- 60 mg/0.4 ml
- 105 mg/0.7 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 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 1.6% de los pacientes (3/189) y en el 8.3% de los pacientes (3/36) 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 observaron mejoras dentro 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. Controle el desarrollo 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 indican 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 1.1% de los pacientes (2/189) y en el 5.6% de los pacientes (2/36) que recibieron al menos una dosis de aPCC.

Ningún evento trombótico requirió terapia anticoagulante. Se observaron mejoras o resolución de los eventos dentro 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. Controle el desarrollo 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 indican 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 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 con 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 activada (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*
Prueba de tiempo de coagulación activado (ACT)	Immunoensayos (por ejemplo, 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 tasas de reacciones adversas se obtuvieron de datos combinados de un ensayo aleatorizado (HAVEN 1), un ensayo de un solo brazo (HAVEN 2) y un ensayo de determinación de dosis, en los que un total de 189 pacientes de sexo masculino con hemofilia A recibieron al menos una dosis de HEMLIBRA utilizado como profilaxis de rutina. Noventa y cuatro pacientes (50%) eran adultos (18 años o más), 38 (20%) eran adolescentes (de 12 años a menos de 18 años), 55 (29%) eran niños (de 2 años a menos de 12 años) y 2 (1%) eran bebés o niños pequeños (de 1 mes a menos de 2 años). Siete de los 189 pacientes (4%) incluidos en la población de seguridad eran pacientes sin inhibidores del FVIII del ensayo de determinación de dosis. La duración mediana de exposición en todos los estudios fue de 38 semanas (de 0.8 a 177.2 semanas).

Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis de HEMLIBRA fueron reacciones en la zona de inyección, dolores de cabeza y artralgia.

Cuatro pacientes (2.1%) de los ensayos clínicos que recibieron profilaxis con HEMLIBRA abandonaron el tratamiento a causa de reacciones adversas, las cuales fueron microangiopatía trombótica, necrosis cutánea y tromboflebitis superficial y reacción en la zona de la inyección.

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

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

Sistema corporal	Reacción adversa	Cantidad de pacientes n (%) (N = 189)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de la inyección*	35 (19%)
	Pirexia	13 (7%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	28 (15%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	12 (6%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	18 (10%)
	Mialgia	9 (5%)

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

Características del tratamiento con aPCC en ensayos clínicos combinados

Hubo 125 instancias del tratamiento con aPCC en 36 pacientes, de las cuales 13 instancias (10.4%) constaron de, en promedio, una cantidad acumulada de >100 U/kg/24 horas de aPCC

durante 24 horas o más; 2 de las 13 estaban asociadas con eventos trombóticos y 3 de las 13 estaban asociadas con MAT (Tabla 3). Ninguna MAT ni evento trombótico fue asociado con las instancias restantes del tratamiento con aPCC.

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

Duración del tratamiento con aPCC	Cantidad acumulada promedio de aPCC en un período de 24 horas (U/kg/24 horas)		
	< 50	De 50 a 100	> 100
< 24 horas	7	76	18
De 24 a 48 horas	0	6	3 ^b
> 48 horas	1	4	10 ^{a,a,b}

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

^a Microangiopatía trombótica

^b Evento trombótico

Reacciones en la zona de la inyección

En total, 35 pacientes (19%) informaron reacciones en la zona de la inyección (IRS). Todas las IRS observadas en los ensayos clínicos de HEMLIBRA se informaron con intensidad de leve a moderada y el 88% se resolvió sin necesidad de tratamiento. Los síntomas de las IRS informados con mayor frecuencia fueron eritema en la zona de la inyección (7.4%), prurito en la zona de la inyección (5.3%) y dolor en la zona de la inyección (5.3%).

6.2 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpos positivos en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluidos la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo para la recolección de muestras, la medicación concomitante y las enfermedades subyacentes. Por eso, la comparación de la incidencia de anticuerpos en emicizumab-kxwh en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos puede provocar confusión.

La inmunogenicidad de HEMLIBRA se evaluó mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o un ensayo de electroquimoluminiscencia (ECL). Ningún paciente presentó una prueba de anticuerpos antiemicizumab positiva en HAVEN 1 ni en HAVEN 2 (n = 171). Cuatro pacientes presentaron una prueba de anticuerpos antiemicizumab positiva en el ensayo de determinación de dosis (n = 18). Es posible que no se haya informado la tasa total de resultados positivos de anticuerpos antiemicizumab debido a la limitación del ensayo.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Hipercoagulabilidad por el uso concomitante de aPCC, rFVIIa o FVIII

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

Existe la posibilidad de hipercoagulabilidad con el factor VII activado recombinante (rFVIIa) o FVIII con HEMLIBRA, de acuerdo con lo observado en experimentos preclínicos.

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 (por ejemplo, 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 emitirán tiempos de coagulación mucho más acotados con HEMLIBRA, que no requiere de una activación mediante la trombina. El tiempo de coagulación por vía intrínseca mucho más acotado 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 realizarse 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 perfundido o para medir inhibidores antiFVIII.

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 reaccione ante HEMLIBRA.

Debido a la larga semivida de HEMLIBRA, los efectos de 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 pueda 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 de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto para las poblaciones mencionadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 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 potencial reproductivo

Anticoncepción

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

8.4 Uso pediátrico

Se han establecido la seguridad y eficacia de HEMLIBRA en pacientes pediátricos. La utilización de HEMLIBRA en pacientes pediátricos con hemofilia A con inhibidores del FVIII está respaldada por un ensayo aleatorizado (HAVEN 1) y un ensayo de un solo brazo (HAVEN 2). HAVEN 1 incluyó a pacientes pediátricos del siguiente grupo etario: 38 adolescentes (de 12 años a menos de 18 años). HAVEN 2 incluyó a pacientes pediátricos de los siguientes grupos etarios: 55 niños (de 2 años a menos de 12 años) y dos bebés (de 1 mes a menos de 2 años). No se observaron diferencias en la eficacia entre los diferentes grupos etarios [*consulte Estudios clínicos (14)*].

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

Las concentraciones mínimas en plasma en estado estacionario de emicizumab-kxwh fueron comparables en pacientes adultos y pediátricos con dosis equivalentes basadas en el peso [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de HEMLIBRA no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años y más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Emicizumab-kxwh es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) con estructura de anticuerpo biespecífico de unión del factor IXa y del 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 el desarrollo 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 30 mg/ml, 60 mg/0.4 ml, 105 mg/0.7 ml o 150 mg/ml.

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 poloxámero 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 poloxámero 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 poloxámero 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 poloxámero 188 (0.5 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 activado y el factor X 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 rango de dosis de 0.3 mg/kg (0.1 veces la pauta posológica inicial recomendada aprobada) a 3 mg/kg una vez a la semana después de la administración subcutánea. Después de las múltiples administraciones subcutáneas de 3 mg/kg una vez a la semana durante las primeras 4 semanas en pacientes con hemofilia A, las concentraciones mínimas medias (\pm desviación estándar, DE) en plasma de emicizumab-kxwh aumentaron hasta alcanzar $54.6 \pm 14.3 \mu\text{g/ml}$ en la Semana 5. Las concentraciones mínimas en plasma por encima de $50 \mu\text{g/ml}$ se mantuvieron de allí en adelante con la pauta posológica semanal recomendada de 1.5 mg/kg; las concentraciones mínimas medias (\pm DE) en plasma de emicizumab-kxwh en estado estacionario fueron $52.8 \pm 13.5 \mu\text{g/ml}$.

Absorción

Después de la administración subcutánea, la semivida de absorción media (\pm DE) fue 1.7 ± 1 día.

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

Distribución

El volumen medio aparente de distribución fue 11.4 l (intervalo de confianza [IC] 95% [10.6, 12.1]).

Eliminación

La depuración media aparente (IC 95%) fue 0.24 l/día (0.22, 0.26) y la semivida de eliminación media (\pm DE) aparente fue 27.8 ± 8.1 días.

Poblaciones específicas

La farmacocinética de emicizumab-kxwh no se ve afectada por la edad (3 años a 75 años), la raza (54% blanca, 30.5% asiática y 8.5% negra), condición del inhibidor (inhibidor presente, 92%), el daño hepático leve (definido como bilirrubina total de 1 vez a ≤ 1.5 veces el límite superior al normal [LSN] y cualquier nivel de aspartato aminotransferasa [AST]) y el daño hepático moderado (definido como bilirrubina total de 1.5 veces a ≤ 3 veces el LSN y cualquier nivel de AST).

Peso corporal: la depuración aparente y el volumen de distribución de emicizumab-kxwh aumentaron con el aumento del peso corporal (14.2 kg a 131 kg). La posología en mg/kg brinda una exposición a emicizumab-kxwh similar en todo el rango de peso corporal.

Estudios de interacciones medicamentosas

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con HEMLIBRA.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

No se realizaron estudios de fertilidad en animales; no obstante, emicizumab-kxwh no ocasionó cambios toxicológicos en los órganos reproductivos de monos cynomolgus de sexo femenino o masculino 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

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

HAVEN 1

El estudio HAVEN 1 (NCT02622321) fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y de etiqueta abierta realizado en 109 adultos y adolescentes de sexo masculino (de 12 a 75 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. Una parte de los pacientes recibió semanalmente profilaxis con HEMLIBRA (Brazos A, C y D), 3 mg/kg una vez a la semana durante las primeras 4 semanas seguido de 1.5 mg/kg una vez a la semana de allí en adelante; la otra parte (Brazo B) no recibió profilaxis. Se permitió un ajuste ascendente de la dosis a 3 mg/kg una vez a la semana después de 24 semanas de profilaxis con HEMLIBRA en caso de que la eficacia no llegara al nivel óptimo (es decir, ≥ 2 hemorragias espontáneas y clínicamente significativas). Durante el estudio, se les realizó a dos pacientes un ajuste ascendente de sus dosis de mantenimiento a 3 mg/kg una vez a la 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 (Brazo A) o no recibir profilaxis (Brazo B) con una estratificación según la tasa de hemorragias anterior a las 24 semanas (< 9 o ≥ 9). Los pacientes distribuidos aleatoriamente al Brazo B podían comenzar a recibir profilaxis con HEMLIBRA después de estar al menos 24 semanas sin profilaxis.

Cuarenta y nueve pacientes anteriormente tratados con agentes de desvío profilácticos fueron inscritos en el Brazo C para recibir profilaxis con HEMLIBRA. Siete pacientes anteriormente tratados de manera ocasional (según necesidad) con agentes de desvío que habían participado en un estudio de no intervención (NIS) antes de la inscripción, pero que no pudieron inscribirse en el estudio HAVEN 1 antes del cierre de los Brazos A y B, fueron inscritos en el Brazo D para recibir profilaxis con HEMLIBRA.

La eficacia se evaluó conforme a la tasa de hemorragias anualizada (THA) que requirió tratamiento con factores de coagulación (mínimo de 24 semanas o fecha de interrupción de la administración) en pacientes anteriormente tratados de manera ocasional con agentes de desvío que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir profilaxis con HEMLIBRA (Brazo A) en comparación con los que no recibieron profilaxis (Brazo B). El ensayo también evaluó la comparación aleatorizada de los Brazos A y B para determinar la eficacia de la profilaxis semanal con HEMLIBRA en la reducción de la cantidad total de hemorragias, hemorragias espontáneas, hemorragias de articulaciones y hemorragias de articulaciones recurrentes, así como también el funcionamiento físico y los síntomas informados por los pacientes.

El estudio también evaluó la eficacia de la profilaxis semanal con HEMLIBRA en comparación con el tratamiento ocasional (según necesidad) y profiláctico con agentes de desvío en pacientes que habían participado en el NIS antes de la inscripción (Brazos A y C, respectivamente). Solo los pacientes del NIS se incluyeron en esta comparación, porque se recopiló información de hemorragias y tratamientos con el mismo nivel de detalle en ambos períodos.

En la Tabla 4, se muestran los resultados de eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la ausencia de profilaxis en la tasa de hemorragias para las hemorragias tratadas, todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas, las hemorragias de articulaciones tratadas y hemorragias de articulaciones recurrentes tratadas.

Tabla 4 Tasa de hemorragias anualizada del Brazo de profilaxis con HEMLIBRA en comparación con el Brazo sin profilaxis en pacientes de ≥ 12 años de edad

Criterio de valoración	Profilaxis con HEMLIBRA (N = 35)	Sin profilaxis (N = 18)
Hemorragias tratadas		
THA (95% IC) ^a	2.9 (1.7, 5.0)	23.3 (12.3, 43.9)
% de reducción (95% IC) valor p	87% (72.3%, 94.3%) < 0.0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	62.9 (44.9, 78.5)	5.6 (0.1, 27.3)
THA mediana (RIQ)	0 (0, 3.7)	18.8 (13.0, 35.1)
Todas las hemorragias		
THA (95% IC) ^a	5.5 (3.6, 8.6)	28.3 (16.8, 47.8)
% de reducción (95% IC) valor p	80% (62.5%, 89.8%) < 0.0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	37.1 (21.5, 55.1)	5.6 (0.1, 27.3)
Hemorragias espontáneas tratadas		
THA (95% IC) ^a	1.3 (0.7, 2.2)	16.8 (9.9, 28.3)
% de reducción (95% IC) valor p	92% (84.6%, 96.3%) < 0.0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	68.6 (50.7, 83.1)	11.1 (1.4, 34.7)
Hemorragias de articulaciones tratadas		
THA (95% IC) ^a	0.8 (0.3, 2.2)	6.7 (2.0, 22.4)
% de reducción (95% IC) valor p	89% (48%, 97.5%) 0.0050	
% de pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	85.7 (69.7, 95.2)	50.0 (26.0, 74.0)
Hemorragias de articulaciones recurrentes tratadas		
THA (95% IC) ^a	0.1 (0.03, 0.6)	3.0 (1.0, 9.1)
% de reducción (95% IC) valor p	95% (77.3%, 99.1%) 0.0002	
% de pacientes con 0 hemorragias (95% IC)	94.3 (80.8, 99.3)	50.0 (26.0, 74.0)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; RIQ = rango intercuartil, del percentil 25 al percentil 75

^a Basado en la regresión binomial negativa.

En el análisis intrapaciente, la profilaxis con HEMLIBRA dio como resultado 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 recolectada en el estudio de no intervención (NIS) antes de la inscripción (Tabla 5).

Tabla 5 Comparación intrapaciente de la tasa de hemorragias anualizada entre la profilaxis con HEMLIBRA y la profilaxis anterior con agentes de desvío

Criterio de valoración	Profilaxis con HEMLIBRA (N = 24)	Profilaxis anterior con agentes de desvío (N = 24)
Hemorragias tratadas		
THA (95% IC) ^a	3.3 (1.3, 8.1)	15.7 (11.1, 22.3)
% de reducción (95% IC) valor p	79% (51.4%, 91.1%) 0.0003	
% pacientes con cero hemorragias (95% IC)	70.8 (48.9, 87.4)	12.5 (2.7, 32.4)
THA mediana (RIQ)	0 (0, 2.2)	12 (5.7, 24.2)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; RIQ = rango intercuartil, del percentil 25 al percentil 75

^a Basado en la regresión binomial negativa.

En el estudio, 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 de edad. El brazo de profilaxis con HEMLIBRA semanal (Brazo A) demostró una mejora en comparación con el brazo sin profilaxis (Brazo B) en la Calificación de la Subescala de Salud Física de Haem-A-QoL en la evaluación de la Semana 25 (Tabla 6). La mejora en la Calificación de Salud Física fue respaldada también con la Calificación Total determinada mediante el Haem-A-QoL en la Semana 25.

Tabla 6 Cambio en la Calificación de Salud Física de Haem-A-QoL de pacientes (≥ 18 años de edad) que no recibieron profilaxis en comparación con pacientes que recibieron profilaxis con HEMLIBRA en la Semana 25

Calificaciones Haem-A-QoL de la Semana 25	Profilaxis con HEMLIBRA (N = 25 ^a)	Sin profilaxis (N = 14 ^a)
Calificación de Salud Física (rango del puntaje de 0 a 100)^b		
Media ajustada ^c	32.6	54.2
Diferencia en las medias ajustadas (95% IC)	21.6 (7.9, 35.2)	
valor p	0.0029	

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

^b Los puntajes más bajos representan un mejor funcionamiento.

^c Ajustada para el período inicial, y del período inicial por interacción del grupo en tratamiento.

HAVEN 2

El estudio HAVEN 2 (NCT02795767) fue un estudio clínico multicéntrico, de etiqueta abierta y de un solo brazo 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 seguido 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 semanal, incluida la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA semanal 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 23 pacientes pediátricos que tenían < 12 años de edad y que habían recibido profilaxis con HEMLIBRA semanalmente durante al menos 12 semanas, incluidos 19 pacientes de 6 a < 12 años y 4 pacientes de 2 a < 6 años.

Se calcularon la tasa de hemorragias anualizada (THA) y el porcentaje de los pacientes con cero hemorragias para 23 pacientes (Tabla 7). El tiempo de tiempo de observación mediano para dichos pacientes fue de 38.1 semanas (de 12.7 a 41.6 semanas).

Tabla 7 Tasa de hemorragias anualizada en pacientes pediátricos de < 12 años de edad con profilaxis con HEMLIBRA (análisis provisional)

Criterio de valoración	THA ^a (95% IC) N = 23	THA mediana (RIQ) N = 23	% de cero hemorragias (95% IC) N = 23
Hemorragias tratadas	0.2 (0.1, 0.6)	0 (0, 0)	87 (66.4, 97.2)
Todas las hemorragias	2.9 (1.8, 4.9)	1.5 (0, 4.5)	34.8 (16.4, 57.3)
Hemorragias espontáneas tratadas	0.1 (0, 0.5)	0 (0, 0)	95.7 (78.1, 99.9)
Hemorragias de articulaciones tratadas	0.1 (0, 0.5)	0 (0, 0)	95.7 (78.1, 99.9)
Hemorragias de articulaciones recurrentes tratadas	No estimable*	0 (0, 0)	100 (85.2, 100)

THA = tasa de hemorragias anualizada; IC = intervalo de confianza; RIQ = rango intercuartil, del percentil 25 al percentil 75

* No se informaron hemorragias de articulaciones recurrentes tratadas

^a Basado en la regresión binomial negativa

En el análisis intrapaciente, 13 pacientes pediátricos que habían participado en el NIS habían obtenido una THA de 17.2 (95% IC [12.4, 23.8]) en tratamientos anteriores con agentes de desvío (tratamiento profiláctico en 12 pacientes y tratamiento según necesidad para un paciente). La profilaxis con HEMLIBRA semanal dio como resultado una THA para hemorragias tratadas de 0.2 (95% IC [0.1, 0.8]) basado en la regresión binomial negativa, que corresponde a un 99% de reducción en la tasa de hemorragias. Once pacientes (84.6%) tratados con profilaxis con HEMLIBRA tuvieron cero hemorragias tratadas.

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 posológicas:

Concentración	Volumen nominal	Concentración	Tamaño del envase (por caja)	Color de la tapa	Código Nacional de Medicamentos
30 mg	1 ml	30 mg/ml	1 vial	Azul cielo	50242-920-01
60 mg	0.4 ml	150 mg/ml	1 vial	Púrpura	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

Conservación y manipulación

- Conserve los viales de HEMLIBRA en un refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en las cajas originales para protegerlos de la luz. No congele el medicamento. No agite el medicamento.
- 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 él. La temperatura y el tiempo combinado total fuera del refrigerador no deben superar los 30 °C (86 °F) ni los 7 días (a una temperatura por debajo de los 30 °C [86 °F]), respectivamente.
- Una vez retirado del vial, deseche el contenido de HEMLIBRA si no se usa de inmediato.
- Deseche todo contenido de HEMLIBRA que no se haya usado.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

Utilización de agentes de desvío

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. Hable con el paciente y/o cuidador sobre el uso de agentes de desvío antes de iniciar la profilaxis con HEMLIBRA [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

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)*].

Interferencia en las pruebas de coagulación de laboratorio

Informe al paciente y/o cuidador que HEMLIBRA interfiere con algunas pruebas de laboratorio que miden la coagulación sanguínea y puede ocasionar resultados falsos. Informe al paciente y/o cuidador que deben consultar a cualquier proveedor de atención médica sobre esta posibilidad antes de realizar cualquier procedimiento médico o análisis de sangre [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

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 aptitud 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 de Roche Group

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

©2017 Genentech, Inc. Todos los derechos

reservados. EMI/011618/0007

Guía de medicamentos
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. Suspenda el uso profiláctico de agentes de desvío un día antes de comenzar la profilaxis con HEMLIBRA. Siga atentamente las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre cuándo utilizar un agente de desvío según necesidad, y la dosis y el horario que debe utilizar.

HEMLIBRA puede causar efectos secundarios graves cuando se lo utiliza con 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 estar enfermo
 - disminución de orina
- **Coágulos sanguíneos (eventos trombóticos).** Se pueden formar coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos en 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 o presión en el pecho
 - frecuencia cardíaca rápida
 - tos con sangre
 - sensación de desmayo
 - dolor de cabeza
 - entumecimiento en el rostro
 - dolor o hinchazón en los ojos
 - problemas en la visión

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

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 con hemofilia A con 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 a 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, incluso si se presentan las siguientes circunstancias:

- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si HEMLIBRA podría dañar al bebé no nacido. Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con HEMLIBRA.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si HEMLIBRA se transfiere a la leche materna.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas o los suplementos herbales. Haga una lista de ellos para mostrarles a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando solicite 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 descartar (desechar) las agujas y jeringas usadas.

- Utilice HEMLIBRA exactamente de la forma en que se lo indique su proveedor de atención médica.
- HEMLIBRA se administra como una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea), que puede administrarse usted o 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 usted mismo 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.
- Si no se administra una dosis de HEMLIBRA en el día programado, administre la dosis de inmediato en cuanto lo recuerde. Debe administrarse la dosis faltante antes del próximo día de aplicación y luego continuar con su calendario normal de inyecciones semanales. No duplique la dosis para compensar una dosis faltante.
- 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 congele el medicamento.
- Conserve HEMLIBRA en el envase original para proteger a 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 él. HEMLIBRA no debe conservarse fuera del refrigerador durante más de 7 días a una temperatura de 86 °F (30 °C) o menor.
- Después de la transferencia de HEMLIBRA del vial a la jeringa, HEMLIBRA debe utilizarse de inmediato.
- Descarte (deseche) 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 con propósitos diferentes a los que se enumeran en una Guía de medicamentos. No utilice HEMLIBRA para una afección para la no que fue recetado. No suministre HEMLIBRA a otras personas, incluso si presentan los mismos síntomas que usted. Es posible que les cause daño. Puede pedirles a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica información acerca de HEMLIBRA escrita para profesionales médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de HEMLIBRA?

Ingrediente activo: emicizumab

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

Fabricado por: Genentech, Inc., Un miembro de Roche Group, 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

©2017 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite www.HEMLIBRA.com o llame al 1-866-HEMLIBRA.