

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Hemlibra®

DCI: emicizumab

La información recogida en esta ficha técnica es válida para HEMLIBRA® exclusivamente.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

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

Código ATC: B02BX06

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea (s.c.).

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

Producto estéril.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: emicizumab

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

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

Excipientes: L-Arginina, L-Histidina, Poloxámero 188, Ácido L-aspártico, Agua para inyectables.

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

HEMLIBRA está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir la frecuencia de las mismas en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII.

HEMLIBRA puede usarse en todos los grupos de edad.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

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

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con HEMLIBRA (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de 1,5 mg/kg una vez por semana, administradas mediante inyección s.c.

Método de administración

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Administración por el paciente o el cuidador

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

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

Duración del tratamiento

HEMLIBRA se ha concebido para el tratamiento profiláctico prolongado.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda ajustar la dosis de HEMLIBRA.

Dosis diferidas u omitidas

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

2.2.1 PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.3 CONTRAINDICACIONES

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

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES GENERALES

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

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

Microangiopatía trombótica asociada a HEMLIBRA y al CCPa

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

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

Tromboembolia asociada a HEMLIBRA y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de CCPa (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con HEMLIBRA

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con HEMLIBRA.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con HEMLIBRA.

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

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

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

Interferencia en las pruebas de coagulación

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

2.4.2 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

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

2.4.3 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 MUJERES Y HOMBRES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Fecundidad

Sin texto (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

Embarazo

Sin texto.

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Anticoncepción

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

2.5.2 EMBARAZO

No se han llevado a cabo estudios clínicos de HEMLIBRA en embarazadas. No se han realizado estudios de la reproducción en animales con HEMLIBRA. No se sabe si HEMLIBRA puede causar daño fetal si se administra a una embarazada o si puede afectar a la capacidad de procrear. HEMLIBRA solo debe usarse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre supera al riesgo para el feto.

Parto

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

2.5.3 LACTANCIA

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

2.5.4 USO EN PEDIATRÍA

Se han obtenido datos sobre la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA de 55 pacientes menores de 18 años. Los resultados sobre la seguridad y la eficacia fueron coherentes con los observados en los adultos. Actualmente se están investigando la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en niños ≤ 2 años con hemofilia A con inhibidores del factor VIII, pero todavía no se dispone de datos (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.5 USO EN GERIATRÍA

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en la población geriátrica. Los estudios clínicos de HEMLIBRA no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos ≥ 65 años para determinar si existen diferencias en cuanto a la seguridad o la eficacia en comparación con sujetos más jóvenes.

2.5.6 INSUFICIENCIA RENAL

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal. Son escasos los datos disponibles sobre el uso de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal leve. No se dispone de datos sobre el Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

uso de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. HEMLIBRA es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo más que por excreción renal. Por ello, no se prevé que sea preciso modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.7 INSUFICIENCIA HEPÁTICA

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia hepática. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No se dispone de datos sobre el uso de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia hepática grave. HEMLIBRA es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo más que por metabolismo hepático. Por ello, no se prevé que sea preciso modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 ENSAYOS CLÍNICOS

Las siguientes reacciones adversas (RA) se basan en datos agrupados de dos ensayos clínicos de fase III (estudios BH29884 y BH29992) y de un ensayo clínico de fase I-II (estudio ACE002JP), en los que un total de 141 varones con hemofilia A recibieron al menos una dosis de HEMLIBRA como profilaxis sistemática. Ochenta y seis pacientes (61 %) eran adultos, 36 (26 %) eran adolescentes (de ≥ 12 a < 18 años) y 19 (13 %) eran niños (de ≥ 2 a < 12 años). Siete de los 141 pacientes (5 %) incluidos en la población de análisis de la seguridad eran pacientes sin inhibidores del FVIII del ensayo clínico de fase I-II. La mediana de la duración de la exposición del conjunto de los estudios fue de 20,9 semanas (intervalo: 3-177,2 semanas).

En total, 3 pacientes (2,1 %) de los ensayos clínicos que recibieron profilaxis con HEMLIBRA abandonaron el tratamiento debido a RA, que fueron las siguientes: microangiopatía trombótica, necrosis cutánea y tromboflebitis superficial, y reacción en el lugar de la inyección.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Clase de órgano, aparato o sistema	Número de pacientes (n = 141)	Porcentaje de pacientes	Categoría de frecuencia
RA (término preferido, MedDRA)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en el lugar de la inyección	26	18 %	Muy frecuente
Pirexia	8	6 %	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	17	12 %	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	9	6 %	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	8	6 %	Frecuente
Mialgia	7	5 %	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Microangiopatía trombótica	2	1 %	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Trombosis del seno cavernoso	1	<1 %	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Necrosis cutánea	1	<1 %	Poco frecuente
Trastornos vasculares			
Tromboflebitis superficial	1	<1 %	Poco frecuente

Descripción de determinadas reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves notificadas en los ensayos clínicos con HEMLIBRA fueron la microangiopatía trombótica y los eventos trombóticos, incluidas la trombosis del seno cavernoso y la trombosis venosa superficial concomitante con necrosis cutánea

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

(véase más adelante y el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Microangiopatía trombótica

Se notificaron eventos de microangiopatía trombótica en el 1,4 % de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se indicó que ambos pacientes habían recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibían profilaxis con HEMLIBRA y antes de presentar los eventos de microangiopatía trombótica (trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves de la actividad de ADAMTS13 [una desintegrina y metaloproteasa con motivo trombospondina tipo1, 13]) (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

A uno de los pacientes se le diagnosticó una microangiopatía trombótica después de haber recibido 2 dosis de CCPa (94 U/kg cada una), seguidas por 2 dosis de rFVIIa (85 µg/kg cada una), así como 2 dosis adicionales de CCPa (94 U/kg cada una), en un lapso de 52 horas. Se suspendió la administración de HEMLIBRA y no se administró más CCPa. El paciente se sometió a plasmaféresis y hemodiálisis, para la que se administraron varias dosis periprocedimentales de rFVIIa.

Al segundo paciente se le diagnosticó una microangiopatía trombótica tras haber recibido 5 dosis de CCPa (74 U/kg cada una) en un lapso de 49 horas. Se suspendió la administración de HEMLIBRA, no se administró más CCPa y se administró al paciente tratamiento sintomático.

En los dos casos, la microangiopatía trombótica se resolvió tras suspender la administración del CCPa. Ambos pacientes se recuperaron totalmente de la microangiopatía trombótica en un plazo de 3 semanas, y uno de ellos reanudó el tratamiento con HEMLIBRA tras la resolución de la microangiopatía trombótica, sin recidiva.

Eventos trombóticos

Se notificaron eventos trombóticos en el 1,4 % de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se indicó que ambos pacientes habían recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibían profilaxis con HEMLIBRA y antes de presentar los eventos trombóticos (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Un paciente presentó una trombosis del seno cavernoso tras haber recibido 8 dosis de CCPa, de 83 U/kg a 104 U/kg cada una, en un lapso de 70,5 horas, incluidos 2 días en los que recibió un total de 258 y 276 U/kg cada 24 horas. Se suspendió la administración de HEMLIBRA y no se administró más CCPa. El evento se resolvió en 18 días sin anticoagulación, y se reanudó la administración de HEMLIBRA.

Al otro paciente se le diagnosticó una necrosis cutánea y una tromboflebitis superficial concomitante después de haber recibido 2 dosis de CCPa (101 U/kg cada una) con 24 horas de diferencia. Se suspendió la administración de HEMLIBRA y no se administró más CCPa. Los eventos de necrosis cutánea y tromboflebitis superficial se resolvieron con tratamiento sintomático y sin anticoagulación.

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron muy frecuentemente en los ensayos clínicos. Todas las reacciones en el lugar de la inyección observadas en los ensayos clínicos de HEMLIBRA se registraron como no graves y generalmente de intensidad leve a moderada. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de reacciones en el lugar de la inyección notificados más frecuentemente fueron el eritema en el lugar de la inyección (7,8 %), el prurito en el lugar de la inyección (6,4 %) y el dolor en el lugar de la inyección (5 %).

2.6.2 POSCOMERCIALIZACIÓN

No hay datos al respecto.

2.7 SOBREDOSIS

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

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

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

Tomando como base experimentos preclínicos, existe la posibilidad de hipercoagulabilidad al administrar el rFVIIa o el FVIII con HEMLIBRA, aunque no se conoce la trascendencia clínica de estos datos.

Efecto de HEMLIBRA en las pruebas de coagulación

HEMLIBRA reemplaza la actividad de cofactor del FVIII activado (FVIIIa) en el complejo tenasa. Las pruebas de coagulación basadas en la vía intrínseca de la coagulación (por ejemplo: TTPa) miden el tiempo de coagulación total, incluido el tiempo necesario para la activación del FVIII por la trombina para dar lugar al FVIIIa. Con estas pruebas basadas en la vía intrínseca, los tiempos de coagulación resultantes serán demasiado reducidos al administrar HEMLIBRA, que no requiere la activación por la trombina. El tiempo de la vía intrínseca de la coagulación excesivamente reducido alterará entonces todos los análisis de un solo factor basados en el TTPa, como el análisis de la actividad del FVIII de una etapa (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*, tabla 1). Sin embargo, los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos no se ven afectados por HEMLIBRA y pueden usarse para controlar los parámetros de la coagulación durante Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

el tratamiento, con consideraciones específicas para los ensayos cromogénicos de la actividad del FVIII, tal como se describen a continuación.

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

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

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

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

Farmacodinámica

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.1.2 ENSAYOS CLÍNICOS / EFICACIA

Estudio BH29884

La profilaxis con HEMLIBRA se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento que se llevó a cabo en 109 varones adolescentes y adultos (de 12-75 años) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que habían recibido previamente tratamiento episódico o profiláctico con coagulantes antiinhibidores. En el estudio, los pacientes recibieron semanalmente profilaxis con HEMLIBRA (grupos A, C y D) — 3 mg/kg 1 vez por semana durante 4 semanas y a partir de entonces 1,5 mg/kg 1 vez por semana— o no recibieron profilaxis (grupo B). Se permitió aumentar la dosis a 3 mg/kg 1 vez por semana tras 24 semanas de profilaxis con HEMLIBRA cuando la eficacia fue insuficiente (es decir, ≥ 2 hemorragias espontáneas y clínicamente importantes). Durante el estudio, se aumentó la dosis de mantenimiento de 2 pacientes hasta una dosis de 3 mg/kg 1 vez por semana.

Se distribuyó aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir profilaxis con HEMLIBRA (grupo A) o para no recibir profilaxis (grupo B) a los pacientes tratados con anterioridad con coagulantes antiinhibidores episódicos. Anteriormente, se les había estratificado en función de la tasa de hemorragia en las 24 semanas previas a la entrada en el estudio (<9 o ≥ 9). Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo B podían recibir tratamiento profiláctico con HEMLIBRA después de completar al menos 24 semanas sin profilaxis.

Se incluyó en el grupo C para recibir profilaxis con HEMLIBRA a los pacientes tratados previamente con coagulantes antiinhibidores profilácticos. Se incluyó en el grupo D para recibir profilaxis con HEMLIBRA a los pacientes que habían recibido con anterioridad tratamiento episódico con coagulantes antiinhibidores y habían participado en un estudio de observación previo a la inclusión, pero que a los que no se pudo incluir en el estudio BH29884 antes del cierre de los grupos A y B.

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

El estudio evaluó también la eficacia de la profilaxis semanal con HEMLIBRA en comparación con coagulantes antiinhibidores episódicos y profilácticos administrados previamente (comparaciones separadas) en pacientes que habían participado en el estudio de observación previo a la inclusión (grupos A y C, respectivamente). Solo se incluyó en esta comparación a los pacientes del estudio de observación, dado que los

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

datos sobre las hemorragias y el tratamiento se obtuvieron con el mismo nivel de detalle en ambos periodos.

Estudio BH29884: Resultados relativos a la eficacia

En el estudio BH29884, la profilaxis semanal con HEMLIBRA alcanzó todos los objetivos principales y secundarios (véanse las tablas 3 y 4).

Tabla 3 Estudio BH29884: Cuadro general de la eficacia (población por intención de tratar)

Variable de valoración	Grupo B: sin profilaxis	Grupo A: dosis semanal de HEMLIBRA de 1,5 mg/kg
	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 35
Hemorragias tratadas		
THA (IC 95 %)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% de reducción (RT), valor <i>p</i>	87 % (0,13), <0,0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Mediana de la THA (AIC)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Todas las hemorragias		
THA (IC 95 %)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% de reducción (RT), valor <i>p</i>	80 % (0,20), <0,0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Hemorragias espontáneas tratadas		
THA (IC 95 %)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% de reducción (RT), valor <i>p</i>	92 % (0,08), <0,0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Hemorragias articulares tratadas		
THA (IC 95 %)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% de reducción (RT), valor <i>p</i>	89 % (0,11), 0,0050	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas		
THA (IC 95 %)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% de reducción (RT), valor <i>p</i>	95 % (0,05), 0,0002	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Razón de tasas, el IC procede del modelo de regresión binomial negativa y el valor <i>p</i>, de la prueba de Wald estratificada, que compara la THA entre grupos especificados. Grupo B: incluye solo el periodo sin profilaxis. Las definiciones de hemorragia se basan en los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis. Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con coagulantes antiinhibidores. Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con coagulantes antiinhibidores. Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis. Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas. AIC: amplitud intercuartílica, del percentil 25 al percentil 75; IC: intervalo de confianza; RT: razón de tasas; THA: tasa de hemorragia anualizada.</p>		

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 4 Estudio BH29884: Tasa de hemorragia anualizada de la comparación intrapaciente de la profilaxis con HEMLIBRA - Hemorragias tratadas (pacientes del estudio de observación)

Variable de valoración	Grupo C _{eo} : tratamiento previo con un coagulante antiinhibidor profiláctico	Grupo C: HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana
	<i>n</i> = 24	<i>n</i> = 24
Hemorragias tratadas		
THA (IC 95 %)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% de reducción (RT), valor <i>p</i>	79 % (0,21), 0,0003	
<p>Razón de tasas, el IC procede del modelo de regresión binomial negativa y el valor <i>p</i>, de la prueba de Wald estratificada, que compara la THA entre grupos especificados. Datos de comparación intrapaciente del estudio de observación BH29768. Solo están incluidos los pacientes que participaron en el estudio de observación BH29768 y en el estudio BH29884. Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis. Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con coagulantes antiinhibidores. Las definiciones de hemorragia se basan en los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis. EO: estudio de observación; IC: intervalo de confianza; RT: razón de tasas; THA: tasa de hemorragia anualizada.</p>		

Estudio BH29884: Resultados relacionados con la salud

En el estudio BH29884, la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes ≥ 18 años se evaluó en la semana 25 basándose en el cuestionario de la calidad de vida específico de la hemofilia (*Haemophilia-specific Quality of Life* [Haem-A-QoL]) para adultos. Este cuestionario permite una determinación válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud (v. tabla 5).

Tabla 5 Estudio BH29884: Puntuaciones en el cuestionario Haem-A-QoL al cabo de 24 semanas

Puntuaciones en el cuestionario Haem-A-QoL al cabo de 24 semanas	Grupo B: sin profilaxis (<i>n</i> = 18)	Grupo A: Dosis semanal de HEMLIBRA de 1,5 mg/kg (<i>n</i> = 35)
Puntuación total		
<i>N</i>	14 ^a	25 ^a
Media ajustada	43,21	29,2
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	14,01 (5,56, 22,45)	
Valor <i>p</i>	0,0019	
Salud física		
<i>N</i>	14 ^a	25 ^a
Media ajustada	54,17	32,61
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	21,55 (7,89, 35,22)	
Valor <i>p</i>	0,0029	
<p>Grupo B: incluye solo el periodo sin profilaxis. Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis. Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas. Las puntuaciones menores reflejan una mejor calidad de vida relacionada con la salud. Diferencia clínicamente significativa: puntuación total: 7 puntos; salud física: 10 puntos ^a Solo cumplieron el cuestionario Haem-A-QoL pacientes ≥ 18 años.</p>		

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Estudio BH29884: Resultados sobre el estado de salud

En el estudio BH29884, el estado de salud de los pacientes se evaluó según el cuestionario europeo de la calidad de vida de 5 dimensiones y 5 niveles (*EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire [EQ-5D-5L]*). Este cuestionario permite una determinación válida y fiable del estado de salud (v. tabla 6).

Tabla 6 Estudio BH29884: Puntuaciones en el cuestionario EQ-5D-5L al cabo de 24 semanas

Puntuaciones en el cuestionario EQ-5D-5L al cabo de 24 semanas	Grupo B: sin profilaxis (n = 18)	Grupo A: Dosis semanal de HEMLIBRA de 1,5 mg/kg (n = 35)
Escala analógico-visual		
N	16	29
Media ajustada	74,36	84,08
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
Valor p	0,0171	
Puntuación del índice de utilidad		
N	16	29
Media ajustada	0,65	0,81
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
Valor p	0,0014	
Grupo B: incluye solo el periodo sin profilaxis. Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis. Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas. Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. Diferencia clínicamente significativa: escala analógico-visual: 7 puntos; puntuación del índice de utilidad: 0,07 puntos		

Estudio BH29884: Uso de coagulantes antiinhibidores durante procedimientos e intervenciones quirúrgicas menores

La experiencia sobre el uso de coagulantes antiinhibidores durante procedimientos e intervenciones quirúrgicas es limitada. El investigador determinó el uso de coagulantes antiinhibidores durante procedimientos e intervenciones. Se realizaron procedimientos o intervenciones quirúrgicas menores en 6 pacientes del estudio BH29884 sin usar perioperatoriamente un coagulante antiinhibidor, y ello no conllevó ninguna hemorragia. Los procedimientos que se realizaron fueron los siguientes: biopsia cutánea, extracción dental, esofagogastroduodenoscopia con biopsia, aspiración de líquido guiada por ecografía y retirada de un puerto/vía central. A 5 pacientes se les realizaron uno o más procedimientos o intervenciones quirúrgicas menores (colocación de un catéter central y extracciones dentales) que se asociaron al uso de un coagulante antiinhibidor en torno al momento de realizar dichos procedimientos. De ellos, se notificaron hemorragias debidas al procedimiento en 3 pacientes (en todos los casos se trató de extracciones dentales).

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Estudio BH29992 (análisis provisional)

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

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

En el momento del análisis provisional, se había inscrito en el estudio clínico a 20 varones. Quince pacientes tenían de 6 a menos de 12 años, 4 tenían de 3 a menos de 6 años (de los cuales, 3 tenían 3 años) y 1 tenía 12 años o más, lo que resulta un total de 19 pacientes que eran menores de 12 años y evaluables en cuanto a la eficacia. La mediana del tiempo de observación fue de 12 semanas (intervalo: 7-14 semanas).

Estudio BH29992: Resultados relativos a la eficacia (análisis provisional)

Los resultados sobre la eficacia obtenidos en el análisis provisional del estudio BH29992 se resumen a continuación (v. tabla 7). En conjunto, se notificaron 14 hemorragias en 7 pacientes, incluida una hemorragia espontánea tratada, y ninguna hemorragia en articulaciones o músculos.

Tabla 7 Estudio BH29992: Eventos hemorrágicos (análisis provisional)

Hemorragias ^a	% de pacientes sin hemorragias (IC 95 %) <i>n</i> = 19 ^b
Hemorragias tratadas	94,7 (74,0; 99,9)
Todas las hemorragias	63,2 (38,4; 83,7)
Hemorragias espontáneas tratadas	94,7 (74,0; 99,9)
Hemorragias articulares tratadas	100 (82,4; 100,0)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas	100 (82,4; 100,0)

^a Cuestionario de la hemorragia/medicación cumplimentado por el cuidador mediante un dispositivo electrónico de bolsillo.
^b Datos de la eficacia procedentes de pacientes menores de 12 años tratados (*n* = 19), dado que el estudio pretendía investigar principalmente el efecto del tratamiento según la edad. Las definiciones de hemorragia se basan en los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.
Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con coagulantes antiinhibidores.
Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con coagulantes antiinhibidores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En el análisis provisional intrapaciente, la profilaxis semanal con HEMLIBRA dio lugar a una reducción del 100 % de las hemorragias tratadas en 8 pacientes pediátricos después de al menos 12 semanas de tratamiento, en comparación con la tasa de hemorragia de estos pacientes obtenida en el estudio de observación previo a la inclusión.

Estudio BH29992: Uso de coagulantes antiinhibidores durante procedimientos e intervenciones quirúrgicas menores

La experiencia sobre el uso de coagulantes antiinhibidores durante procedimientos e intervenciones quirúrgicas es limitada. El investigador determinó el uso de coagulantes antiinhibidores durante procedimientos e intervenciones quirúrgicas. En el estudio BH29992, se realizó la retirada de un puerto y una restauración dental sin utilizar perioperatoriamente ningún coagulante antiinhibidor y sin que se produjera ninguna hemorragia. Se llevó a cabo una apendicectomía con una dosis preoperatoria de un coagulante antiinhibidor; esta intervención no se asoció a ninguna hemorragia postoperatoria.

3.1.3 INMUNOGENICIDAD

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con HEMLIBRA. En los ensayos clínicos se determinaron los anticuerpos antiemicizumab en un total de 141 pacientes. Cuatro pacientes (2,8 %) presentaron resultados positivos en los análisis de los anticuerpos antiemicizumab; en todos los casos se trató de anticuerpos no neutralizantes.

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

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética del tocilizumab se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos y mediante el análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por 141 pacientes con hemofilia A.

3.2.1 ABSORCIÓN

Después de la administración s.c. en pacientes con hemofilia A, la semivida de absorción fue de 1,7 días.

Tras múltiples administraciones s.c. de 3 mg/kg 1 vez por semana durante las 4 primeras semanas en pacientes con hemofilia A, la media (\pm DE) de las concentraciones plasmáticas valle (C_{valle}) del emicizumab aumentó hasta alcanzar un valor de Mayo 2017 (CDS1.0)

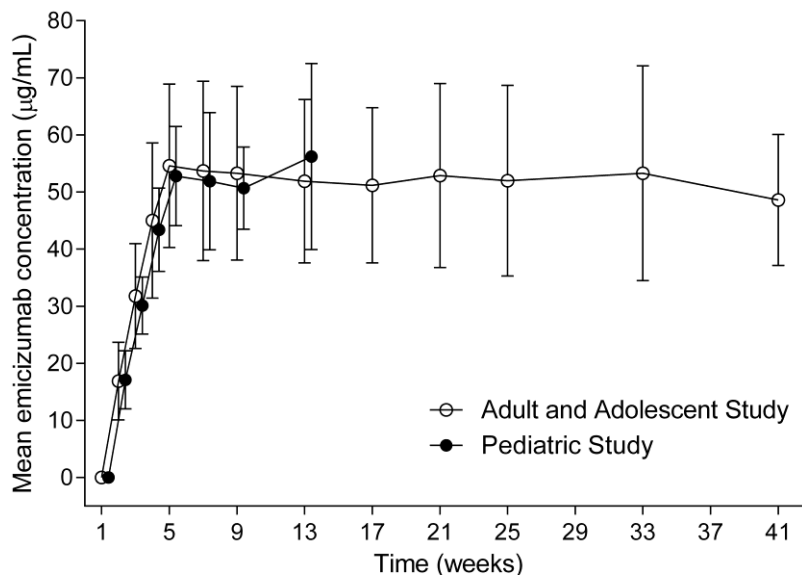
Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

54,6 ± 14,3 µg/ml en la semana 5. Posteriormente, la C_{valle} se mantuvo >50 µg/ml con la administración semanal de 1,5 mg/kg (v. figura 1).

La media (± DE) prevista de las C_{valle} y las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx.}}$) en el estado de equilibrio fue de 52,2 ± 13,5 µg/ml y 56,5 ± 13,5 µg/ml, respectivamente. La razón de medias (± DE) de $C_{\text{máx.}}/C_{\text{valle}}$ en el estado de equilibrio fue de 1,07 ± 0,03.

Figura 1 Estudios BH29884 y BH29992: Media de la concentración plasmática valle de emicizumab (µg/ml)



Mean emicizumab concentration (µg/ml): Media de la concentración de emicizumab (µg/ml); Adult and Adolescent Study: Estudio de adultos y adolescentes; Pediatric Study: Estudio pediátrico; Time (weeks); Tiempo (semanas).

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

3.2.2 DISTRIBUCIÓN

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

El volumen aparente de distribución (V/F), calculado a partir del análisis farmacocinético poblacional, en pacientes con hemofilia A tras administrar múltiples dosis de emicizumab fue de 11,4 l.

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.2.3 METABOLISMO

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

3.2.4 ELIMINACIÓN

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

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

Tras administrar múltiples inyecciones s.c. a pacientes con hemofilia A, el aclaramiento aparente fue de 0,244 l al día y la semivida aparente de eliminación fue de 27,8 días.

Linealidad de la dosis

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

3.2.5 FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del emicizumab. Ningún paciente presentaba insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían una función hepática normal (bilirrubina y AST por debajo o en el límite superior de la normalidad [LSN] ; $n = 114$) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina por debajo o en el LSN y AST por encima del LSN o bilirrubina $<1,0$ - $1,5$ veces por encima del LSN y cualquier valor de AST; $n = 17$). La insuficiencia hepática leve no afectó a la farmacocinética del emicizumab (v. también 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*). La insuficiencia hepática se definió según los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute.

Pacientes pediátricos

El efecto de la edad en la farmacocinética del emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 19 niños (<12 años) y 36 adolescentes (12-17 años) con hemofilia A. La edad no afectó a la farmacocinética del emicizumab en los pacientes pediátricos (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Pacientes geriátricos

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El efecto de la edad en la farmacocinética del emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 3 sujetos de 65 años y mayores (ningún sujeto era mayor de 75 años). El aclaramiento aumentó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del emicizumab entre los sujetos <65 años y los sujetos ≥65 años.

Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con hemofilia A mostraron que la raza no afecta a la farmacocinética del emicizumab. No es preciso ajustar la dosis en función de este factor demográfico.

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

3.3.1 CARCINOGENICIDAD

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

3.3.2 GENOTOXICIDAD

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

3.3.3 TRASTORNOS DE LA FECUNDIDAD

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

3.3.4 TOXICIDAD PARA LA FUNCIÓN REPRODUCTORA

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

3.3.5 OTROS EFECTOS

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

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

Conservación: almacenado entre 2-8°C protegido de la luz.

No debe congelarse.

No debe agitarse.

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

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente una vez transferido a la Jeringa de administración. Si no es utilizado inmediatamente, el tiempo de almacenamiento y las condiciones son responsabilidad del usuario y podría ser utilizado en un plazo no mayor a las 4 horas, almacenado a no más de 2°C y 8°C, después de la transferencia si esta es realizada en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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

La solución de HEMLIBRA debe examinarse visualmente antes de su administración por si presentara partículas o cambios de color. HEMLIBRA es una solución entre incolora y de color amarillo claro. La solución de HEMLIBRA debe desecharse si contiene partículas visibles o si el producto presenta cambios de color.

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

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

Se debe usar una jeringa de 1 ml para una inyección de hasta 1 ml de solución de HEMLIBRA, mientras que debe utilizarse una jeringa de 2-3 ml para una inyección de más de 1 ml y de hasta 2 ml.

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

Jeringa de 1 ml

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Criterios: jeringa de polipropileno o policarbonato transparente con cono Luer-Lok™, graduación de 0,01 ml, estéril, solo para inyección, de un solo uso, sin látex y apirógena.

Jeringa de 2-3 ml

Criterios: jeringa de polipropileno o policarbonato transparente con cono Luer-Lok™, graduación de 0,1 ml, estéril, solo para inyección, de un solo uso, sin látex y apirógena.

Aguja de transferencia

Criterios: acero inoxidable con conexión Luer-Lok™, estéril, de calibre 18 G, de 3,81 cm de longitud (1½"), punta semirroma, de un solo uso, sin látex y apirógena.

Aguja de inyección

Criterios: acero inoxidable con conexión Luer-Lok™, estéril, de calibre 26 G, de 0,95 cm de longitud (3/8") preferentemente o de 1,27 cm (½") como máximo, de un solo uso, sin látex y apirógena, incluido el elemento de seguridad de la aguja.

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

Incompatibilidades

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

Eliminación de las jeringas y agujas

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

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

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

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

CDS 1.0, Mayo 2017

Mayo 2017 (CDS1.0)

Aprobación del ISP según Resoluciones: 20620/18; 20621/18; 20622/18; 20623/18 del 04/10/18