

Hemlibra®

Emicizumab

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

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

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/RADIATIVIDAD

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

HEMLIBRA puede usarse en todos los grupos de edad.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico 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 agentes de derivación debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con HEMLIBRA (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

La profilaxis con FVIII puede mantenerse durante los 7 primeros días de tratamiento con HEMLIBRA.

Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg, administrados en inyección s.c., una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de mantenimiento de:

- 1,5 mg/kg una vez por semana, o bien
- 3 mg/kg cada 2 semanas, o bien
- 6 mg/kg cada 4 semanas.

La dosis de mantenimiento debe seleccionarse conforme a las preferencias del médico y del paciente o su cuidador en lo que respecta al esquema posológico, con el fin de apoyar la adhesión al tratamiento.

Método de administración

HEMLIBRA está indicada para uso subcutáneo 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. No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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.

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 de la salud. 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 2 dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

2.2.1 PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

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

Insuficiencia renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Insuficiencia hepática

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

2.3 CONTRAINDICACIONES

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

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES GENERALES

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

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

Microangiopatía trombótica asociada a HEMLIBRA y concentrado de complejo de protrombina activado

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tromboembolia asociada a HEMLIBRA y al concentrado de complejo protrombínico activado

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con HEMLIBRA, se notificaron casos de eventos tromboticos cuando se administraron dosis acumuladas de más de 100 U/kg en 24 horas o más de CCPa (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, lo cual difiere del tratamiento habitual de los eventos tromboembólicos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

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

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

El tratamiento con agentes de derivación 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 agentes de derivación, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con HEMLIBRA.

HEMLIBRA aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del agente de derivación necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con HEMLIBRA. La dosis y la duración del tratamiento con agentes de derivación 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 trombotica y de tromboembolia en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con CCPa por encima de un máximo de 100 U/kg iniciales en las primeras 24 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 agente de derivación durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con HEMLIBRA.

Interferencia en las pruebas de coagulación

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

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

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

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

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

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 ha establecido la seguridad y eficacia de HEMLIBRA en pacientes pediátricos. El uso de HEMLIBRA en pacientes pediátricos con hemofilia A (con o sin inhibidores del FVIII) está respaldado por 2 estudios aleatorizados (HAVEN 3 y HAVEN 1) y 2 estudios de un solo grupo (HAVEN 4 y HAVEN 2).

En estos 4 estudios clínicos participaron en total 107 pacientes pediátricos de los siguientes grupos de edad: 47 adolescentes (de 12 años a <18 años), 55 niños (de 2 años a <12 años) y 5 lactantes (de 1 mes a <2 años) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los resultados sobre la seguridad y la eficacia fueron coherentes con los observados en los adultos. (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*, [ensayos clínicos]).

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

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con HEMLIBRA fueron similares a las observadas en pacientes adultos con hemofilia A.

2.5.5 USO EN GERIATRÍA

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en la población geriátrica. En los estudios clínicos de HEMLIBRA participaron 13 pacientes de 65 años y mayores. La biodisponibilidad relativa disminuyó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del emicizumab entre los pacientes <65 años y los pacientes ≥65 años (3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.6 INSUFICIENCIA RENAL

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal. Son escasos los datos disponibles sobre el uso de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de HEMLIBRA en pacientes con insuficiencia renal grave. HEMLIBRA es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo más que por excreción renal. Por ello, no se prevé que sea preciso modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (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 (tres estudios en adultos y adolescentes [HAVEN 1, HAVEN 3 y HAVEN

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4] y un estudio pediátrico [HAVEN 2]), en los que un total de 373 varones con hemofilia A recibieron al menos una dosis de HEMLIBRA como profilaxis sistemática. Doscientos sesenta y seis pacientes (71 %) eran adultos (≥ 18 años), 47 (13%) eran adolescentes (de ≥ 12 a < 18 años), 55 (15%) eran niños (de ≥ 2 a < 12 años) y 5 eran lactantes (de 1 mes a ≤ 2 años). La mediana de la duración de la exposición del conjunto de los estudios fue de 34,1 semanas (intervalo: 0,1 – 94,3 semanas).

En total, 3 pacientes (0,8%) de los ensayos clínicos de fase III agrupados que recibieron profilaxis con HEMLIBRA abandonaron el tratamiento debido a RA, que fueron las siguientes: microangiopatía trombótica, necrosis cutánea simultánea con tromboflebitis superficial, y cefalea.

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

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

Clase de órgano, aparato o sistema	Número de pacientes (n = 373)	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	77	21 %	Muy frecuente
Pirexia	22	6 %	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	52	14 %	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	19	5 %	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	58	16 %	Muy Frecuente
Mialgia	13	4 %	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Microangiopatía trombótica	2	<1 %	Poco Frecuente
Infecciones e infestaciones			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 de fase III con HEMLIBRA agrupados fueron la microangiopatía trombótica y los eventos trombóticos, incluidas la trombosis del seno cavernoso y la trombosis venosa superficial concomitante con necrosis cutánea (véase más adelante y el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Microangiopatía trombótica

En los ensayos clínicos de fase III agrupados, se notificaron eventos de microangiopatía trombótica en <1% de los pacientes (3/373) y en el 9,7 % de los pacientes (3/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa. Se indicó que cada paciente había recibido dosis acumuladas de más de 100 U/kg en 24 horas o más de CCPa mientras recibían profilaxis con HEMLIBRA y antes de presentar los eventos de microangiopatía trombótica (trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves de la actividad de ADAMTS13 [una desintegrina y metaloproteasa con motivo trombospondina tipo1, 13]). En un paciente se reanudó la profilaxis con HEMLIBRA tras la resolución de la microangiopatía trombótica, sin recidiva (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Eventos tromboembólicos

En los ensayos clínicos de fase III agrupados, se notificaron eventos tromboembólicos graves en <1 % de los pacientes (2/373) y en el 6,5 % de los pacientes (2/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa. Se indicó que cada paciente había recibido dosis acumuladas de más de 100 U/kg en 24 horas o más de CCPa mientras recibían profilaxis con HEMLIBRA y antes de presentar los eventos tromboembólicos. En un paciente se reanudó la profilaxis con HEMLIBRA tras la resolución del evento tromboembólico, sin recidiva (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

trombótica o evento trombótico se asoció a los restantes episodios de tratamiento con CCPa. El 68 % de todos los episodios de tratamiento con CCPa consistieron en una infusión única de ≤ 100 U/kg.

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

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

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

^a Evento trombótico

^b Microangiopatía trombótica

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron muy frecuentemente (21%) 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; el 95% 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 (11%), el dolor en el lugar de la inyección (4 %) y el prurito en el lugar de la inyección (3 %).

Otras reacciones comunes

Rabdomiólisis

Se informó rabdomiólisis en dos pacientes adultos con elevaciones asintomáticas de la creatinina quinasa sérica sin síntomas renales o musculoesqueléticos asociados. En ambos casos, el evento ocurrió después de un aumento en la actividad física.

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* y 2.6 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*).

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

Efecto de HEMLIBRA en las pruebas de coagulación

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 FVIII, por lo que no induce o potencia el desarrollo de inhibidores directos del FVIII.

Farmacodinámica

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

3.1.2 ENSAYOS CLÍNICOS / EFICACIA

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

Estudios clínicos en pacientes adultos y adolescentes

HAVEN 3

El estudio HAVEN 3 fue un estudio clínico de fase III aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento que se llevó a cabo en 152 varones adultos y adolescentes (de ≥ 12 años y ≥ 40 kg) con hemofilia A sin inhibidores del FVIII que habían recibido previamente tratamiento episódico («a demanda») o profiláctico con FVIII. Los pacientes recibieron HEMLIBRA s.c., en dosis de 3 mg/kg 1 vez por semana durante las 4 primeras semanas, y a partir de entonces 1,5 mg/kg 1 vez por semana (grupos A y D), o 3 mg/kg cada 2 semanas (grupo B), o bien no recibieron profilaxis (grupo C). Los pacientes del grupo C podían pasar a recibir HEMLIBRA (3 mg/kg cada 2 semanas) tras completar al

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

menos 24 semanas sin profilaxis. En los grupos A y B, se permitió aumentar la dosis hasta 3 mg/kg por semana al cabo de 24 semanas en los pacientes que presentaron 2 o más hemorragias que cumplieran los requisitos exigidos (es decir, hemorragias espontáneas y clínicamente importantes que tuvieron lugar en el estado de equilibrio). Se podía aumentar la dosis a los pacientes del grupo D después de la segunda hemorragia que cumpliera los requisitos. En el momento del análisis, se había aumentado la dosis de mantenimiento a 5 pacientes.

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

El objetivo principal del estudio era evaluar en los pacientes que anteriormente habían recibido tratamiento episódico con FVIII la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA 1 vez por semana (grupo A) o cada 2 semanas (grupo B) en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo C), basándose en el número de hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación (v. tabla 4). Otros objetivos del estudio fueron la evaluación de la comparación aleatorizada de los grupos A o B y el grupo C en lo que respecta a la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en la reducción del número de todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas, las hemorragias articulares y las hemorragias en articulaciones de referencia (v. tabla 5). Las preferencias del paciente respecto al tratamiento también se evaluaron mediante una encuesta de preferencias.

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

Estudio HAVEN 1

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

Aprobado por el ISP bajo Resoluciones exenta RW N°4184/19; 4185/19; 4186/19; 4187/19 del 26-feb-2019

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se distribuyó aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir profilaxis con HEMLIBRA (grupo A) o para no recibir profilaxis (grupo B) a 53 pacientes tratados con anterioridad con agentes de derivación episódicos (“a demanda”). 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).

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

El objetivo principal del estudio era evaluar en los pacientes que anteriormente habían recibido tratamiento episódico (“a demanda”) con agentes de derivación el efecto terapéutico de la profilaxis semanal con HEMLIBRA, en comparación con la ausencia de profilaxis (grupo A en comparación con el grupo B), en lo que respecta al número de hemorragias que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de retirada) (v. tabla 4). Otros objetivos secundarios de la comparación aleatorizada de los grupos A y B fueron la eficacia de la profilaxis semanal con HEMLIBRA en reducir el número de todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas, las hemorragias articulares y las hemorragias en articulaciones de referencia (v. tabla 7), así como la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud y el estado de salud de los pacientes (v. tabla 11 y 12).

La eficacia de la profilaxis semanal con HEMLIBRA en comparación con agentes de derivación profilácticos administrados previamente también se evaluó en pacientes que habían participado en el estudio de observación previo a la inclusión (grupos C) (v. tabla 8). Solo se incluyó en esta comparación a los pacientes del estudio de observación, dado que los datos sobre las hemorragias y el tratamiento se obtuvieron con el mismo nivel de detalle que se utilizó en el estudio HAVEN 1.

Estudio HAVEN 4

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

El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA en el mantenimiento de un control adecuado de las hemorragias, administrado cada 4 semanas tomando como base las hemorragias tratadas (v. tabla 4). Otros objetivos eran evaluar la eficacia clínica de la profilaxis con HEMLIBRA en todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas, las hemorragias articulares tratadas y las hemorragias en articulaciones de referencia tratadas (v. tabla 10). Las preferencias del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

paciente respecto al tratamiento también se evaluaron mediante una encuesta de preferencias.

Resultados relativos a la eficacia en adultos y adolescentes

En la tabla 4 se muestran los resultados relativos a la eficacia de la profilaxis con HEMLIBRA con respecto a la tasa de hemorragias tratadas.

Tabla 4 Estudios HAVEN 3, HAVEN 1 y HAVEN 4: Tasa anual de hemorragia (Hemorragias tratadas - Variable principal de valoración) con la profilaxis con HEMLIBRA en pacientes ≥12 años con o sin inhibidores del factor VIII

Variable de valoración	HAVEN 3			HAVEN 1		HAVEN 4
	Grupo C: Sin profilaxis (N = 18)	Grupo A: HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana (N = 36)	Grupo B: HEMLIBRA, 3,0 mg/kg cada 2 semanas (N = 35)	Grupo B: Sin profilaxis (N = 18)	Grupo A: HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana (N = 35)	HEMLIBRA, 6 mg/kg cada 4 semanas (N = 41)
Mediana del periodo de eficacia (semanas)	24,0	29,6	31,3	24,0	29,3	25,6
Hemorragias tratadas						
TAH (IC 95 %) ^a	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)	23,3 (12,3; 43,9)	2,9 (1,7; 5)	2,4 (1,4; 4,3)
Reducción porcentual en comparación con el tratamiento episódico (IC 95 %), valor p	No procede	96 % (92,5 %; 98,0 %), <0,0001	97 % (93,4 %; 98,3 %), <0,0001	No procede	87 % (72,3 %; 94,3 %), <0,0001	No procede
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)	56,1 (39,7; 71,5)
% de pacientes con 0-3 hemorragias (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	91,7 (77,5; 98,2)	94,3 (80,8; 99,3)	11,1 (1,4; 34,7)	85,7 (69,7; 95,2)	90,2 (76,9; 97,3)
Mediana de la TAH (RIC)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)	18,8 (13,0; 35,1)	0 (0; 3,7)	0 (0; 2,1)
IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido inter cuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anual de hemorragia. ^a Según un modelo de regresión binomial negativa.						

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Estudio HAVEN 3

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

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

Variable de valoración	Grupo C: Sin profilaxis (N = 18)	Grupo A: HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana (N = 36)	Grupo B: HEMLIBRA 3 mg/kg cada 2 semanas (N = 35)
Hemorragias tratadas			
TAH (IC 95 %)ª	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor <i>p</i>	No procede	96 % (92,5 %; 98,0 %), <0,0001	97 % (93,4 %; 98,3 %), <0,0001
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediana de la TAH (RIC)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Todas las hemorragias			
TAH (IC 95 %)ª	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor <i>p</i>	No procede	95 % (90,1 %; 97 %), <0,0001	94 % (89,7 %; 97 %), <0,0001
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Mediana de la TAH (RIC)	46,9 (26,1; 73,9)	0,6 (0; 3,9)	1,6 (0; 4,0)
Hemorragias espontáneas tratadas			
TAH (IC 95 %)ª	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor <i>p</i>	No procede	94 % (84,9 %; 97,5 %), <0,0001	98 % (94,4 %; 99,4 %), <0,0001
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Mediana de la TAH (RIC)	10,8 (2,1; 26,0)	0 (0; 1,3)	0 (0; 0)
Hemorragias articulares tratadas			
TAH (IC 95 %)ª	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor <i>p</i>	No procede	96 % (91,5 %; 98,1 %), <0,0001	97 % (93 %; 98,5 %), <0,0001

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

Variable de valoración	Grupo D _{EO} : Profilaxis previa con FVIII (N = 48)	Grupo D: HEMLIBRA, 1 vez por semana 1,5 mg/kg (N = 48)
Mediana del periodo de eficacia (semanas)	30,1	33,7
Hemorragias tratadas		
TAH (IC 95 %) ^a	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
Reducción porcentual (IC 95 %), valor <i>p</i>	68 % (48,6 %; 80,5 %), <0,0001	
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Mediana de la TAH (RIC)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anual de hemorragia. ^a Según un modelo de regresión binomial negativa.		

Estudio HAVEN 1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Estudio HAVEN 4

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

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

	HEMLIBRA, 6 mg/kg cada 4 semanas		
Variables de valoración	^a TAH (IC 95 %)	^b Mediana de la TAH (RIC)	% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)
<i>N</i> =	41	41	41
Hemorragias tratadas	2,4 (1,4; 4,3)	0 (0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Todas las hemorragias	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Hemorragias espontáneas tratadas	0,6 (0,3; 1,5)	0 (0; 0)	82,9 (67,9; 92,8)
Hemorragias articulares tratadas	1,7 (0,8; 3,7)	0 (0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas	1,0 (0,3; 3,3)	0 (0; 0)	85,4 (70,8; 94,4)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

^a Calculada con un modelo de regresión binomial negativa (RBN).
^b TAH calculada.
Las definiciones de hemorragia se han adaptado basándose en los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con FVIII o rFVIIa.
Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con FVIII o rFVIIa.
Los pacientes expuestos a HEMLIBRA comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas.
IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anual de hemorragia.

Criterios de valoración relacionados con la salud en adultos y adolescentes

En los estudios clínicos HAVEN realizados en adultos y adolescentes se evaluaron los resultados percibidos por los pacientes mediante varios criterios. La calidad de vida relacionada con la hemofilia se evaluó en los pacientes mediante el cuestionario de la calidad de vida específico de la hemofilia (*Haemophilia-specific Quality of Life* [Haem-A-QoL]) para adultos y su versión para adolescentes (Haemo-QoL-SF, para pacientes de 8 a <18 años). En lo que respecta a los cuestionarios Haem-A-QoL y Haemo-QoL-SF, la puntuación de la salud física (es decir, tumefacciones dolorosas, presencia de dolor articular, dolor con el movimiento, dificultad para caminar largas distancias y necesidad de más tiempo para prepararse) y la puntuación total (resumen de todas las puntuaciones) eran criterios de valoración de interés definidos en el protocolo. Para medir la variación en el estado de salud, se examinaron la puntuación del índice de utilidad y la escala visual analógica del cuestionario europeo de la calidad de vida de 5 dimensiones y 5 niveles (*EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire* [EQ-5D-5L]).

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

Resultados relacionados con la salud en adultos y adolescentes

Estudio HAVEN 1: Resultados relacionados con la salud

En el estudio HAVEN 1, la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes ≥ 18 años se evaluó en la semana 25 basándose en el cuestionario Haem-A-QoL para adultos. Este cuestionario permite una determinación válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud (v. tabla 11). El cuestionario Haem-A-QoL es una determinación válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud.

Tabla 11 Estudio HAVEN 1: Variación en la puntuación de la salud física del cuestionario Haem-A-QoL con la profilaxis con HEMLIBRA frente a la ausencia de profilaxis en pacientes (>18 años) con inhibidores del factor VIII en la semana 25

Puntuaciones en el cuestionario Haem-A-QoL en la semana 25	Grupo Sin profilaxis	B:	Grupo HEMLIBRA 1,5 mg/kg 1 vez por semana	A:
		(N = 16)		(N = 31)
Puntuación total (intervalo: 0-100)				
<i>n</i>	14 ^a			25 ^a
Media ajustada	43,21			29,2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 importante: puntuación total: 7 puntos; salud física: 10 puntos ^a Solo cumplimentaron el cuestionario Haem-A-QoL pacientes ≥18 años.</p>		

Estudio HAVEN 1: Resultados sobre el estado de salud

En el estudio HAVEN 1, el estado de salud de los pacientes se evaluó según el cuestionario EQ-5D-5L. Este cuestionario permite una determinación válida y fiable del estado de salud (v. tabla 12).

Tabla 12 Estudio HAVEN 1: Puntuaciones en el cuestionario EQ-5D-5L en la semana 25

Puntuaciones en el cuestionario Haem-A-QoL en la semana 25	Grupo Sin profilaxis	B:	Grupo HEMLIBRA 1,5 mg/kg 1 vez por semana	A:
	N = 18		N = 35	
Escala visual analógica (EVA)				
<i>n</i>	16		29	
Media ajustada	74,36		84,08	
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	-9,72 (-17,62, -1,82)			
Valor <i>p</i>	0,0171			
Puntuación del índice de utilidad				
<i>n</i>	16		29	
Media ajustada	0,65		0,81	
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	-0,16 (-0,25, -0,07)			
Valor <i>p</i>	0,0014			
<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 más altas indican una mejor calidad de vida. Diferencia clínicamente importante: escala visual analógica: 7 puntos; puntuación del índice de utilidad: 0,07 puntos</p>				

Preferencias de los pacientes en los estudios HAVEN 3 y 4

En los estudios HAVEN 3 y HAVEN 4, pacientes que recibieron HEMLIBRA (una vez por semana, cada 2 semanas o cada 4 semanas) indicaron en la semana 17 si preferían HEMLIBRA s.c. o su anterior tratamiento i.v., o si no tenían ninguna preferencia. De los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

pacientes del estudio HAVEN 3 que respondieron al cuestionario sobre preferencias, 89 de 95 pacientes (93,7 %) indicaron que preferían HEMLIBRA a su tratamiento i.v. anterior y, específicamente, 45 de 46 pacientes (97,8 %) preferían HEMLIBRA a su tratamiento profiláctico anterior con FVIII. En el estudio HAVEN 4, los 41 pacientes (100 %) respondieron al cuestionario sobre preferencias e indicaron que preferían HEMLIBRA a su tratamiento i.v. anterior.

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

Estudio clínico en pacientes pediátricos

Estudio HAVEN 2 (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 de puenteo administrado episódica y profilácticamente en pacientes que habían participado en el estudio de observación previo a la inclusión (comparación intrapaciente).

Estudio HAVEN 2: Resultados relativos a la eficacia (análisis provisional)

Cuando se realizó el análisis provisional, la eficacia se evaluó en 59 pacientes pediátricos menores de 12 años y que habían recibido profilaxis con HEMLIBRA durante al menos 12 semanas, incluidos 38 pacientes de 6 a <12 años, 17 pacientes de 2 a <6 años y 4 pacientes <2 años. Se calculó la tasa anual de hemorragia y el porcentaje de pacientes con 0 hemorragias en 59 pacientes (v. tabla 13). La mediana del tiempo de observación fue de 29,6 semanas (intervalo: 18,4-63).

Tabla 13 Estudio HAVEN 2: Tasa anual de hemorragia con la profilaxis con HEMLIBRA en pacientes pediátricos <12 años (análisis provisional)

	HEMLIBRA, 1,5 mg/kg 1 vez por semana		
Variable de valoración	^a TAH* (IC 95 %)	^c Mediana de TAH (RIC)	% con 0 hemorragias (IC 95 %)
^b N =	59	59	59
Hemorragias tratadas	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Todas las hemorragias	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

En el análisis provisional intrapaciente, la profilaxis semanal con HEMLIBRA dio lugar a una reducción clínicamente importante (98 %) de la tasa de hemorragias tratadas en 18 pacientes pediátricos que habían recibido al menos 12 semanas de profilaxis con HEMLIBRA, en comparación con la tasa de hemorragias de estos pacientes obtenida en el estudio de observación previo a la inclusión (v. tabla 14).

Tabla 14 Estudio HAVEN 2: Comparación intrapaciente de la tasa anual de hemorragia (hemorragias tratadas) con la profilaxis con HEMLIBRA en comparación con la profilaxis previa con agentes de derivación

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

Resultados relacionados con la salud en pacientes pediátricos

Resultados relacionados con la salud en el estudio HAVEN 2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En el estudio HAVEN 2, la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes de ≥ 8 años a < 12 años se evaluó en la semana 25 basándose en el cuestionario Haemo-QoL-SF para niños. Este cuestionario permite una determinación válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud (v. tabla 15).

Tabla 15 Estudio HAVEN 2: Variación desde el inicio del estudio hasta la semana 25 en la puntuación de la salud física del cuestionario Haemo-QoL-SF en pacientes (de ≥ 8 a < 12 años) después de recibir tratamiento profiláctico con HEMLIBRA

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

En el estudio HAVEN 2, la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes < 12 años también se evaluó en la semana 25 basándose en el cuestionario sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hemofilia y con inhibidores (InhibQoL) adaptado, con aspectos del cuestionario sobre la carga para el cuidador cumplimentados por los cuidadores. El cuestionario InhibQoL adaptado es una medida válida y fiable de la calidad de vida relacionada con la salud (v. tabla 16).

Tabla 16 Estudio HAVEN 2: Variación desde el inicio del estudio hasta la semana 25 en la puntuación de la salud física percibida por el cuidador en pacientes (< 12 años) después de recibir tratamiento profiláctico con HEMLIBRA

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 54)	44,5 (40,4; 48,6)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 43)	-16,9 (-23,1; -10,6)
^a Las puntuaciones menores (puntuaciones de la variación negativas) reflejan un funcionamiento mejor.	

Intervenciones quirúrgicas y procedimientos en los ensayos clínicos HAVEN

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

3.1.3 INMUNOGENICIDAD

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con HEMLIBRA. En los ensayos clínicos de fase III agrupados, <5% de los pacientes presentaron resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos contra el fármaco (ACF) y <1% de los pacientes desarrollaron ACF con capacidad neutralizante (tomando como base la farmacocinética alterada). La presencia de ACF puede asociarse a pérdida de eficacia; un paciente que desarrolló ACF con capacidad neutralizante presentó una pérdida de la eficacia al cabo de 5 semanas de tratamiento y suspendió definitivamente el tratamiento con emicizumab. Se observó un perfil de seguridad similar en los pacientes con o sin ACF. Los pacientes con ACF no presentaron hipersensibilidad, anafilaxia o variaciones en las concentraciones de los factores IX o X endógenos; tampoco se observó ninguna tendencia hacia una mayor frecuencia o gravedad de las reacciones en el lugar de la inyección después de que los pacientes presentaran resultados positivos en los análisis de los ACF.

Los datos reflejan el número de pacientes cuyos resultados en la prueba de determinación de anticuerpos contra el emicizumab se consideraron positivos usando un enzimo inmunoanálisis 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 emicizumab se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos y mediante el análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por 389 pacientes con hemofilia A.

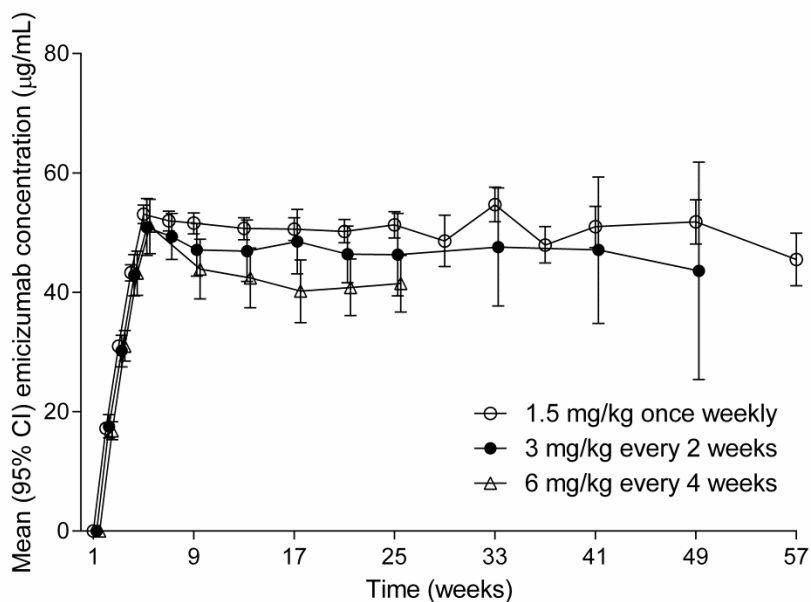
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.2.1 ABSORCIÓN

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

Tras múltiples administraciones s.c. de 3 mg/kg 1 vez por semana durante las 4 primeras semanas en pacientes con hemofilia A, la media de las concentraciones plasmáticas valle (C_{min}) del emicizumab aumentó hasta alcanzar un valor de $52,6 \pm 13,6 \mu\text{g/ml}$ en la semana 5. La media mantenida de las concentraciones plasmáticas mínimas de emicizumab en el estado de equilibrio fue de $51,1 \mu\text{g/ml}$, $46,7 \mu\text{g/ml}$ y $38,3 \mu\text{g/ml}$ con las dosis de mantenimiento recomendadas de 1,5 mg/kg 1 vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas, respectivamente (figura 1, tabla 17).

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



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

La media (\pm DE) de la C_{min} , la $C_{m\acute{a}x}$ y la razón $C_{m\acute{a}x}/C_{min}$ en el estado de equilibrio con las dosis de mantenimiento recomendadas de 1,5 mg/kg 1 vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas se presentan en la tabla 17.

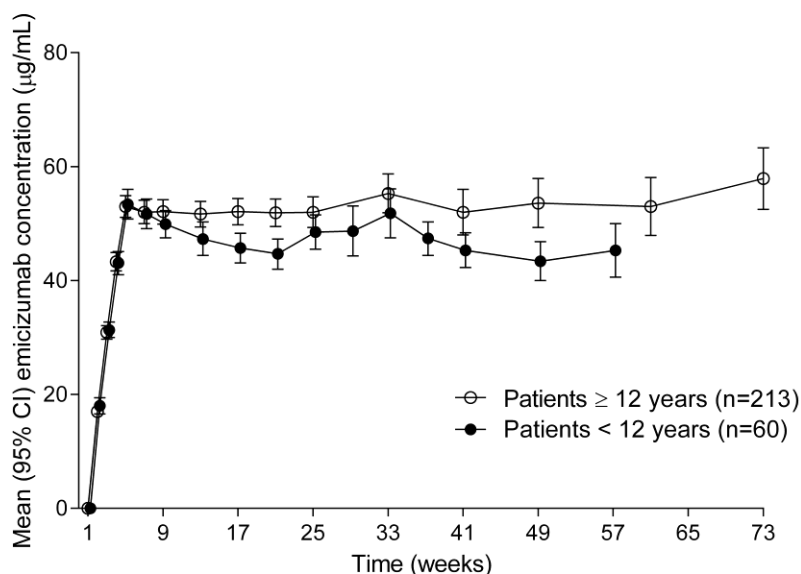
Tabla 17 Media (\pm DE) de las concentraciones de emicizumab en el estado de equilibrio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

	Dosis de mantenimiento		
Parámetros	1,5 mg/kg 1 v/sem	3 mg/kg c/2sem	6 mg/kg c/4sem
$C_{m\acute{a}x, eq}$ ($\mu\text{g/ml}$)	54,9 \pm 15,9	58,1 \pm 16,5	66,8 \pm 17,7
$C_{media, eq}$ ($\mu\text{g/ml}$)	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7	53,5 \pm 15,7
$C_{m\acute{i}n, eq}$ ($\mu\text{g/ml}$)	51,1 \pm 15,3	46,7 \pm 16,9	38,3 \pm 14,3
Razón $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$	1,08 \pm 0,03	1,26 \pm 0,12	1,85 \pm 0,46
1 v/sem: 1 vez por semana; c/2sem: cada 2 semanas; c/4sem: cada 4 semanas; $C_{media, eq}$: concentración media en el estado de equilibrio; $C_{m\acute{a}x, eq}$: concentración plasmática máxima en el estado de equilibrio; $C_{m\acute{i}n, eq}$: concentración mínima en el estado de equilibrio. Parámetros farmacocinéticos obtenidos del modelo farmacocinético poblacional.			

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

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



Mean (95% CI) emicizumab concentration ($\mu\text{g/mL}$): Media (IC 95 %) de la concentración de emicizumab ($\mu\text{g/ml}$); *Time (weeks):* Tiempo (semanas); *Patients ≥ 12 years:* Pacientes ≥ 12 años; *Patients < 12 years:* Pacientes < 12 años.

En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta después de la administración s.c. de 1 mg/kg fue del 80,4 % al 93,1 % dependiendo del lugar de la inyección. Se observaron perfiles farmacocinéticos similares tras la administración s.c. en el abdomen, la parte

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 10,4 l.

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 0,271 l al día y la semivida aparente de eliminación fue de 26,9 días.

Linealidad de la dosis

El emicizumab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con hemofilia A en el intervalo de dosis de 0,3-6,0 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. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían una función renal normal ($N = 332$; aclaramiento de creatinina [CLCr] ≥ 90 ml/min) o insuficiencia renal leve ($N = 27$; CLCr de 60-89 ml/min). Solo 2 pacientes tenían una insuficiencia renal moderada (CLCr de 30-59 ml/min). Ningún paciente presentaba una insuficiencia renal grave. La insuficiencia renal leve o moderada no pareció repercutir en la farmacocinética del emicizumab (v. también 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían una función hepática normal (bilirrubina y AST por debajo o en el límite superior de la normalidad [LSN] ; $n = 300$) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina por debajo o en el LSN y AST por encima del LSN o bilirrubina $<1,0-1,5$ veces por encima del LSN y cualquier valor de AST; $n = 51$). Solo 6 pacientes tenían una insuficiencia hepática moderada (bilirrubina de 1,5 a ≤ 3 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST). La insuficiencia hepática leve 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 5 lactantes (de ≥ 1 mes a <2 años), 55 niños (de ≥ 2 años a <12 años) y 50 adolescentes (de 12 a ≤ 18 años) con hemofilia A. La edad no afectó a la farmacocinética del emicizumab en los pacientes pediátricos (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Pacientes geriátricos

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

Raza

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

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 embriofetal.

3.3.5 OTROS EFECTOS

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

HEMLIBRA no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «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.

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

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

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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

La solución de HEMLIBRA debe examinarse visualmente antes de su administración por si presentara partículas o cambios de color. HEMLIBRA es una solución entre incolora a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ligeramente amarilla. La solución de HEMLIBRA debe desecharse si contiene partículas visibles o si el producto presenta cambios de color.

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

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia (o un adaptador del vial) 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. *Las dosis de HEMLIBRA superiores a 1 ml y hasta 2 ml se deben administrar con una jeringa de 2-3 ml.*

Consúltense en el documento de *Instrucciones de uso* de HEMLIBRA las instrucciones de manipulación al combinar viales en una misma jeringa. Cuando se combinen viales para administrar la dosis prescrita, no debe usarse en una sola jeringa el contenido de viales de HEMLIBRA de concentraciones diferentes. Los criterios de recomendación de las jeringas, las agujas y del adaptador del vial se han definido para garantizar la administración correcta y segura de HEMLIBRA. Estos criterios se basan en cuestiones relativas a la manipulación (por ejemplo: precisión de la dosificación, inyección s.c.), en las características de HEMLIBRA (por ejemplo: viscosidad) y en la compatibilidad entre HEMLIBRA y los materiales del dispositivo.

Jeringa de 1 ml

Criterios: jeringa de polipropileno o policarbonato transparente con cono Luer-Lok™, (si no se comercializa localmente, puede usarse una jeringa con cono Luer Slip), graduación de 0,01 ml, estéril, solo para inyección, de un solo uso, sin látex y apirógena. Cuando se utilice junto con un adaptador del vial, se debe emplear una jeringa de 1 ml con un espacio muerto bajo que cumpla los criterios antes mencionados.

Jeringa de 2-3 ml

Criterios: jeringa de polipropileno o policarbonato transparente con cono Luer-Lok™, (si no se comercializa localmente, puede usarse una jeringa con cono Luer Slip), graduación de 0,1 ml, estéril, solo para inyección, de un solo uso, sin látex y apirógena. Cuando se utilice junto con un adaptador del vial, se debe emplear una jeringa de 3 ml con un espacio muerto bajo que cumpla los criterios antes mencionados.

Aguja de transferencia o adaptador del vial

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

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

Aguja de inyección

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre HEMLIBRA y las jeringas, los adaptadores de los viales 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, las jeringas ni los adaptadores de los viales.
- Todas las agujas, las jeringas y los adaptadores de los viales 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 utilícese los sistemas de recogida disponibles localmente. Deben seguirse las normas locales de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados.

Información de Octubre 2018 (CDS 2.0 – 5.0)