

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda a los profesionales sanitarios con pacientes tratados con emicizumab cuyos centros participen en el Sistema de Farmacovigilancia EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) el reporte a dicho sistema de las reacciones adversas observadas.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente ([http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, puede notificar estas sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia de la filial de Roche a través de:



Tel.: 91 324 81 83



E-mail: [madrid.drug\\_safety@roche.com](mailto:madrid.drug_safety@roche.com)

Roche Farma S.A.  
C/Ribera del Loira, 50  
28042 - Madrid  
Tel.: 91 324 81 00  
[www.roche.es](http://www.roche.es)

# Guía para profesionales sanitarios

**HEMLIBRA** (emicizumab)  
inyección subcutánea

## INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE SEGURIDAD

Lea estos materiales conjuntamente con la Ficha Técnica del producto disponible en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

**Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Mayo 2024**

Disponible en la web de la AEMPS: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

## ¿Qué es emicizumab?

- Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado inmunoglobulina G4 (IgG4) modificado que posee una estructura de anticuerpo biespecífico obtenido mediante la tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO).

### Mecanismo de Acción

- Emicizumab une el factor IX activado y el factor X para restaurar la función del factor VIII activado deficiente, necesario para una hemostasia eficaz.
- Emicizumab no presenta ninguna relación estructural ni homología de secuencia con el factor VIII y, por tanto, no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos frente al factor VIII.

### Indicación

Emicizumab está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII):

- con inhibidores del factor VIII
- sin inhibidores del factor VIII que tengan:
  - enfermedad grave (FVIII < 1%)
  - enfermedad moderada (FVIII  $\geq$ 1% y <5%) con fenotipo de sangrado grave.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

### Efectos Farmacodinámicos

El tratamiento profiláctico con emicizumab acorta el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y aumenta la actividad del factor VIII observada utilizando una prueba cromogénica con factores de coagulación humanos. Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el verdadero efecto hemostático de emicizumab *in vivo* (el TTPa está claramente acortado y la actividad del factor VIII observada podría ser sobrestimada), sino que dan una estimación relativa del efecto procoagulante de emicizumab.

## Principales riesgos asociados al uso de emicizumab y cómo minimizarlos:

### **Microangiopatía trombótica asociada a emicizumab y concentrado de complejo activado**

- Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con emicizumab cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) durante 24 horas o más. Tras la suspensión del CCPa e interrupción de emicizumab, se observaron indicios de mejora en el plazo de una semana. Esta rápida mejora difiere de la evolución clínica habitual observada en el síndrome urémico hemolítico atípico y las MAT clásicas como la púrpura trombocitopénica trombótica.
- Los pacientes que reciban profilaxis con emicizumab deben ser controlados para detectar la aparición de MAT cuando se administre un CCPa. El médico debe suspender de manera inmediata el CCPa e interrumpir el tratamiento con emicizumab en caso de aparición de síntomas clínicos y/o resultados analíticos compatibles con MAT y establecer las medidas que se consideren adecuadas.
- Se debe tener precaución al tratar a pacientes con alto riesgo de MAT (e.j. tienen antecedentes médicos o familiares de MAT) o al tratar a los que están recibiendo medicaciones concomitantes conocidas por ser factor de riesgo para el desarrollo de MAT (e.j. ciclosporina, quinina, tacrolimus).

### **Tromboembolismo asociado a emicizumab y CCPa**

- Se han notificado episodios trombóticos graves en un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con emicizumab cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más. Tras la suspensión del CCPa e interrupción de emicizumab, se observaron indicios de mejora o resolución en el plazo de un mes.
- Los pacientes que reciban profilaxis con emicizumab deben ser estrechamente controlados para detectar la aparición de tromboembolismo (TE) cuando se administra un CCPa. El médico debe suspender de manera inmediata el CCPa e interrumpir el tratamiento con emicizumab en caso de aparición de síntomas clínicos, pruebas de imagen y/o resultados analíticos compatibles con episodios trombóticos y establecer las medidas que se consideren adecuadas.

## Guía para el uso de agentes *bypass* en pacientes que reciben profilaxis con emicizumab

- El tratamiento con agentes *bypass* se debe suspender la víspera del inicio del tratamiento con emicizumab.
- Los médicos deben comentar con todos los pacientes y/o cuidadores la dosis exacta y la pauta de los agentes *bypass* a utilizar, si se requieren, mientras reciban profilaxis con emicizumab.
- Emicizumab aumenta el potencial de coagulación del paciente. Por tanto, la dosis y duración del tratamiento con agentes *bypass* podrían requerir ajustes según la localización y grado del sangrado, así como del estado clínico del paciente.
- Para todos los agentes coagulantes (CCPa, rFVIIa, FVIII, etc.), se deberá comprobar si hay sangrados antes de repetir la dosis.
- Se debe evitar el uso de un CCPa a menos que no haya otras alternativas de tratamiento y dar recomendaciones de dosis si es la única opción.
  - Si CCPa es la única opción disponible para tratar un sangrado en un paciente que recibe profilaxis con emicizumab, la dosis inicial no debería exceder 50 U/kg y se recomienda monitorización de laboratorio (incluyendo, pero no restringido a, monitorización renal, pruebas plaquetarias y evaluación de trombosis).
  - Si el sangrado no se controla con la dosis inicial de hasta 50 U/kg, las dosis adicionales de CCPa deberían administrarse bajo supervisión médica o bajo una supervisión que tenga en cuenta el control analítico para el diagnóstico de MAT o tromboembolismo y la verificación de los sangrados antes de administrar nuevas dosis. La dosis total de CCPa no debe superar las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento.
- Los médicos responsables deben sopesar cuidadosamente el riesgo de MAT y TE frente al riesgo de sangrado cuando se considere el tratamiento con CCPa.
- La guía para la administración de agentes *bypass* debe seguirse durante al menos 6 meses tras la suspensión de la profilaxis con emicizumab.

## Interferencia con las pruebas de coagulación de laboratorio

- Emicizumab altera las pruebas analíticas basadas en la coagulación de la vía intrínseca incluyendo el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPa), el tiempo de coagulación activada (TCA) y todas las pruebas derivadas de la prueba de TPPa.
- Los resultados de las pruebas del TPPa y de factor VIII de una etapa en los pacientes tratados con profilaxis con emicizumab, no deben ser usados para monitorizar la actividad de emicizumab, determinar la dosis de reemplazo de factor o tratamiento anticoagulante, ni para medir los títulos de inhibidor frente al factor VIII (ver a continuación).

### Las determinaciones analíticas que no están alteradas por emicizumab:

- Las determinaciones de factor simple que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos no se ven afectadas por emicizumab y se pueden usar para monitorizar los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas para los test cromogénicos de actividad de FVIII.
  - Los test cromogénicos de actividad del factor VIII que contienen factores de coagulación bovinos no son sensibles a emicizumab (no se ha medido ninguna actividad), y se pueden usar para monitorizar la actividad del factor VIII endógeno o infundido, o para medir los inhibidores del FVIII. Puede usarse igualmente el test de Bethesda cromogénico, que utilice una prueba cromogénica de factor VIII bovino, insensible a emicizumab.
- Dada la prolongada semivida de emicizumab, estos efectos en las pruebas de coagulación pueden persistir hasta 6 meses después de la última dosis.
  - Las pruebas de laboratorio que no se ven afectadas por emicizumab se muestran en la tabla (a continuación).

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN AFECTADAS Y NO AFECTADAS POR EMICIZUMAB

### Resultados Afectados por EMICIZUMAB

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)

Tiempo de coagulación activada (TCA)

Análisis de un solo factor, basados en el TTPa, de una fase

Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basado en TTPa

Test de Bethesda (coagulativo) para título de inhibidor del FVIII

### Resultados No Afectados por EMICIZUMAB

Tiempo de trombina (TT)

Análisis de un solo factor, basados en el tiempo de protrombina (TP), de una fase

Análisis cromogénicos de un solo factor distinto del FVIII<sup>1</sup>

Análisis inmunológicos (p. ej. ELISA, métodos turbidométricos)

Test de Bethesda (cromogénicos bovino) para títulos de inhibidor del FVIII

Pruebas genéticas de factores de la coagulación (p. ej. Factor V Leiden, Protrombina 20210)

<sup>1</sup>Para consideraciones importantes sobre test cromogénicos de actividad del FVIII, ver sección 4.4 de la FT.

Se anima también a los profesionales sanitarios a informar al responsable de laboratorio sobre qué pruebas de laboratorio están afectadas y no afectadas por emicizumab. El responsable de laboratorio debe comentar con el profesional sanitario cualquier resultado anormal observado.

## Tarjeta de Información para el Paciente y Guía de Información para Pacientes/Cuidadores

A todos los pacientes que reciban tratamiento con emicizumab se les deberá proporcionar la Tarjeta de Información para el Paciente y la Guía de Información para Pacientes/Cuidadores.

Los médicos advertirán a sus pacientes que deben llevar siempre consigo esta tarjeta y mostrarla a cualquier profesional sanitario que pueda tratarle. Esto incluye cualquier médico, farmacéutico, personal de laboratorio, enfermero o dentista que visite, no solo el especialista que prescribe emicizumab.

Para obtener más copias de la Tarjeta de Información para el Paciente y de la Guía de Información para Pacientes/Cuidadores, contacte con la Unidad de Registros de Roche (madrid.registros@roche.com)

También puede descargar estos documentos en la página web de la AEMPS ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)).