ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable

Cada ml de solución contiene 30 mg de emicizumab*

Cada vial de 0,4 ml contiene 12 mg de emicizumab a una concentración de 30 mg/ml.

Cada vial de 1 ml contiene 30 mg de emicizumab a una concentración de 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable

Cada ml de solución contiene 150 mg de emicizumab*

Cada vial de 0,4 ml contiene 60 mg de emicizumab a una concentración de 150 mg/ml.

Cada vial de 0,7 ml contiene 105 mg de emicizumab a una concentración de 150 mg/ml.

Cada vial de 1 ml contiene 150 mg de emicizumab a una concentración de 150 mg/ml.

Cada vial de 2 ml contiene 300 mg de emicizumab a una concentración de 150 mg/ml.

* Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado inmunoglobulina G4 (IgG4) producido mediante tecnología del ADN recombinante en células mamíferas de ovario de hámster chino (CHO).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución incolora a ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hemlibra 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 $\leq$ 5%) con fenotipo de sangrado grave

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

El tratamiento (incluida la profilaxis de rutina) con agentes bypass (p. ej. concentrado de complejo de protrombina activado [CCPa] y FVII activado recombinante humano [rFVIIa]) debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra (ver sección 4.4).

La profilaxis con el factor VIII (FVIII) puede prolongarse durante los 7 primeros días de tratamiento con Hemlibra.

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida por una dosis de mantenimiento a partir de la semana 5 de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada dos semanas, o 6 mg/kg cada cuatro semanas, todas las dosis administradas en forma de inyección subcutánea.

El régimen de dosis de carga es el mismo, independientemente del régimen de dosis de mantenimiento.

El régimen de dosis de mantenimiento debe seleccionarse basándose en la preferencia del médico y el paciente/cuidador para su cumplimiento.

La dosis del paciente (en mg) y el volumen (en ml) deben calcularse de la siguiente manera:

- Dosis de carga (3 mg/kg) una vez por semana durante las 4 primeras semanas:

Peso corporal del paciente (kg) x dosis (3 mg/kg) = cantidad total (mg) de emicizumab que debe administrarse

- Seguida de una dosis de mantenimiento a partir de la semana 5 de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/Kg cada cuatro semanas:

Peso corporal del paciente (kg) x dosis (1,5; 3 o 6 mg/kg) = cantidad total (mg) de emicizumab que debe administrarse

El volumen total de Hemlibra que debe administrarse por vía subcutánea se calcula de la manera siguiente:
Cantidad total (mg) de emicizumab que debe administrarse ÷ concentración del vial (mg/ml) = volumen total de Hemlibra (ml) que debe inyectarse.

No se deben combinar concentraciones diferentes de Hemlibra (30 mg/ml y 150 mg/ml) en la misma jeringa para llegar al volumen total a administrar.

No se debe administrar un volumen superior a 2 ml por inyección.

Ejemplos:

Paciente con peso corporal de 16 kg, con un régimen de dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana:

- Ejemplo de dosis de carga (4 primeras semanas): se necesitan 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg de emicizumab para la dosis de carga una vez a la semana.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 48 mg por 150 mg/ml: se deben inyectar 48 mg de emicizumab ÷ 150 mg/ml = 0,32 ml de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

- Ejemplo de dosis de mantenimiento (a partir de la semana 5): se necesitan 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg de emicizumab para la dosis de mantenimiento.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 24 mg por 30 mg/ml: deben inyectarse 24 mg de emicizumab ÷ 30 mg/ml = 0,8 ml de Hemlibra a una concentración de 30 mg/ml una vez a la semana.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

Paciente con un peso corporal de 40 kg, con un régimen de dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada dos semanas:
- Ejemplo de dosis de carga (4 primeras semanas): se necesitan 40 kg x 3 mg/kg = 120 mg de emicizumab para la dosis de carga una vez a la semana.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 120 mg por 150 mg/ml: se deben inyectar 120 mg de emicizumab ÷ 150 mg/ml = 0,8 ml de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.
- Ejemplo de dosis de mantenimiento (a partir de la semana 5): se necesitan 40 kg x 3 mg/kg = 120 mg de emicizumab para la dosis de mantenimiento.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 120 mg por 150 mg/ml: deben inyectarse 120 mg de emicizumab ÷ 150 mg/ml = 0,8 ml de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml cada dos semanas.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

Paciente con un peso corporal de 60 kg, con un régimen de dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada cuatro semanas:
- Ejemplo de dosis de carga (4 primeras semanas): se necesitan 60 kg x 3 mg/kg = 180 mg de emicizumab para la dosis de carga una vez a la semana.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 180 mg por 150 mg/ml: se deben inyectar 180 mg de emicizumab ÷ 150 mg/ml = 1,20 ml de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.
- Ejemplo de dosis de mantenimiento (a partir de la semana 5): se necesitan 60 kg x 6 mg/kg = 360 mg de emicizumab para la dosis de mantenimiento.
- Para calcular el volumen que debe administrarse, divida la dosis calculada de 360 mg por 150 mg/ml: deben inyectarse 360 mg de emicizumab ÷ 150 mg/ml = 2,4 ml de Hemlibra a una concentración de 150 mg/ml cada cuatro semanas.
- Escoja la posología apropiada y el volumen de las concentraciones de los viales disponibles.

Duración del tratamiento

Hemlibra está previsto como tratamiento profiláctico a largo plazo.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda ajustar la dosis de Hemlibra.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si un paciente olvida una inyección subcutánea de Hemlibra, se debe indicar al paciente que se ponga la dosis olvidada lo antes posible, hasta un día antes del día de la siguiente dosis programada. A continuación, el paciente debe recibir la dosis siguiente el día previsto habitual. El paciente no debe recibir dos dosis el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes pediátricos (ver sección 5.2). No se dispone de datos en pacientes menores de 1 año de edad.

Población de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años (ver secciones 5.1 y 5.2). No se dispone de datos en pacientes mayores de 77 años de edad.

Insuficiencia renal y hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve (ver sección 5.2). Los datos disponibles sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada son limitados. No se ha estudiado emicizumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

Manejo en el marco perioperatorio

La seguridad y eficacia de emicizumab no se ha evaluado formalmente en el marco quirúrgico.
En los estudios clínicos, algunos pacientes han tenido cirugías sin interrumpir profilaxis con emicizumab.

Si se necesitan agentes bypass (p. ej. CCPa y rFVIIa) en el período perioperatorio, consulte la guía de administración sobre el uso de agentes bypass en la sección 4.4.
Si se requiere FVIII en el marco perioperatorio, consultar la sección 4.5.

Cuando se monitorice la actividad hemostática subyacente de un paciente, consultar la sección 4.4 sobre pruebas de laboratorio no afectadas por emicizumab.

Inducción de inmunotolerancia (ITI, por sus siglas en inglés)

Todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de emicizumab en los pacientes que están recibiendo inducción de inmunotolerancia. No se dispone de datos.

Forma de administración

Hemlibra es para administración por vía subcutánea exclusivamente y debe administrarse utilizando una técnica aséptica apropiada (ver sección 6.6).

La inyección debe limitarse a los lugares de inyección recomendados: el abdomen, la parte superior externa del brazo y los muslos (ver sección 5.2).

La administración de la inyección subcutánea de Hemlibra en la parte superior externa del brazo, debe realizarla un cuidador o profesional sanitario.

Alternar el lugar de inyección puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en el lugar de inyección (ver sección 4.8). La inyección subcutánea de Hemlibra no se debe administrar en áreas de piel enrojecida, amoratada, sensible o endurecida, ni en áreas con lunares o cicatrices.

Durante el tratamiento con Hemlibra, es preferible que otros medicamentos de administración subcutánea se inyecten en lugares anatómicos diferentes.

Administración por el paciente y/o el cuidador

Hemlibra está destinado para utilizarse bajo la supervisión de un profesional sanitario. Tras una formación adecuada acerca de la técnica para efectuar inyecciones subcutáneas, un paciente puede autoinyectarse Hemlibra, o puede administrarlo el cuidador del paciente, si el médico lo considera oportuno.

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

Para consultar las instrucciones completas de administración de Hemlibra, ver sección 6.6 y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deben recoger claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Microangiopatía trombótica asociada a Hemlibra y CCPa

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en un estudio clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más (ver sección 4.8). El tratamiento para los acontecimientos de MAT consistió en tratamiento sintomático con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Tras la suspensión del CCPa e interrupción de Hemlibra, se observaron evidencias de mejora en el plazo de una semana. Esta rápida mejora difiere de la evolución clínica habitual observada en el síndrome hemolítico urémico atípico y las MAT clásicas como la púrpura trombocitopénica trombótica (ver sección 4.8). Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra tras resolverse la MAT y continuó siendo tratado sin nuevos eventos.

Los pacientes que reciban profilaxis con Hemlibra deben ser controlados para detectar la aparición de MAT cuando se administre CCPa. El médico debe suspender de manera inmediata el CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra en caso de aparición de síntomas clínicos y/o de resultados analíticos compatibles con MAT, y tratarlo de acuerdo a la práctica clínica. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra tras la resolución completa de la MAT de manera individual. En caso de que esté indicado un agente bypass en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, consulte a continuación la guía de administración del uso de los agentes bypass.

Se debe tener precaución al tratar a pacientes con alto riesgo de MAT (p.ej. con 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 (p.ej. ciclosporina, quinina, tacrólimus).

Tromboembolismo asociado a Hemlibra y CCPa

Se han notificado episodios trombóticos graves en un estudio clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra cuando se administró una cantidad acumulada media > 100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más (ver sección 4.8). Ningún caso requirió tratamiento anticoagulante. Tras

la suspensión del CCPa e interrupción de Hemlibra, se observaron evidencias de mejora o resolución en el plazo de un mes (ver sección 4.8). Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra tras resolverse el episodio trombótico y continuó siendo tratado sin nuevos eventos.

Los pacientes que reciban profilaxis con Hemlibra deben ser monitorizados para detectar la aparición de tromboembolismo cuando se administra un CCPa. El médico debe suspender de manera inmediata el CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra en caso de aparición de síntomas clínicos, pruebas de imagen y/o resultados analíticos compatibles con episodios trombóticos, y tratarlo de acuerdo a la práctica clínica. Los médicos y los pacientes/cuidadores deben sopesar los beneficios y riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra tras la resolución completa de los episodios trombóticos de manera individual. En caso de que esté indicado un agente bypass en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, consulte a continuación la guía de administración para el uso de los agentes bypass.

Guía para el uso de agentes bypass en pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra

El tratamiento con agentes bypass se debe suspender el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

Los médicos deben comentar con todos los pacientes y/o cuidadores la dosis exacta y la pauta de los agentes bypass a utilizar, si fuera necesario, mientras reciban profilaxis con Hemlibra.

Hemlibra aumenta el potencial de coagulación del paciente. Por tanto, la dosis del agente bypass necesaria podría ser menor que la utilizada sin profilaxis con Hemlibra. La dosis y duración del tratamiento con agentes bypass dependerá de la localización y extensión del sangrado, así como del estado clínico del paciente. Se debe evitar el uso de CCPa a menos que no haya otras opciones terapéuticas/alternativas disponibles. Si está indicado CCPa en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, la dosis inicial no debe superar las 50 U/kg y se recomiendan controles analíticos (incluyendo, pero no solo restringido a monitorización renal, pruebas plaquetarias y valoración de trombosis). Si el sangrado no está controlado con la dosis inicial de CCPa de hasta 50 U/kg, las dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo consejo o supervisión médica 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 24 primeras horas de tratamiento. Los médicos responsables deben sopesar cuidadosamente el riesgo de MAT y tromboembolismo frente al riesgo de sangrado al plantear un tratamiento con CCPa que supere el máximo de 100 U/kg en las primeras 24 horas.

En los estudios clínicos, no se han observado casos de MAT ni episodios trombóticos con el uso de rFVIIa en monoterapia en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra.

La guía para la administración de agentes bypass debe seguirse durante al menos 6 meses tras la suspensión de la profilaxis con Hemlibra (ver sección 5.2).

Inmunogenicidad

Durante los estudios clínicos, raramente se ha observado desarrollo de anticuerpos anti-emicizumab neutralizantes con disminución de la concentración de emicizumab que conlleva pérdida de eficacia (ver secciones 4.8 y 5.1). Los pacientes con signos clínicos de pérdida de eficacia (p. ej. incremento en los episodios de sangrado agudos), deben ser evaluados de forma temprana para buscar la causa y se deben valorar otras alternativas terapéuticas si existe sospecha de anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab.

Efectos de emicizumab en las pruebas de coagulación

Emicizumab restaura la actividad de cofactor de tenasa del factor VIII activado (FVIIIa) que falta. Las pruebas analíticas de coagulación basadas en la coagulación intrínseca, incluyendo el tiempo de coagulación activada (TCA) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), miden el tiempo de coagulación total, incluido el tiempo necesario para la activación del FVIII en FVIIIa por la trombina. Estas pruebas basadas en la vía intrínseca, arrojarán tiempos de coagulación manifiestamente reducidos con emicizumab, ya que no necesita ser activado por la trombina. Por tanto, este tiempo de coagulación intrínseca manifiestamente reducido alterará todos los análisis de un único factor basados en el TTPa, como el análisis de la actividad del FVIII en una fase (ver sección 4.4, Tabla 1). Sin embargo, los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos no están afectados por emicizumab y pueden utilizarse para evaluar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas para los análisis cromogénicos descritas más adelante.

Las pruebas cromogénicas de medición de actividad del FVIII pueden estar fabricadas con proteínas de coagulación humanas o bovinas. Los análisis que contienen factores de coagulación humanos responden a emicizumab pero podrían sobreestimar su potencial hemostático clínico. En cambio, los análisis que contienen factores de coagulación bovinos no son sensibles a emicizumab (no se mide ninguna actividad) y pueden usarse para controlar la actividad del FVIII endógeno o infundido, o para medir los inhibidores anti-FVIII.

Emicizumab permanece activo en presencia de inhibidores contra el FVIII, por lo que dará lugar a un resultado falso negativo en los test de Bethesda coagulativos para la inhibición funcional del FVIII. En su lugar, puede usarse un test Bethesda cromogénico que utilice una prueba cromogénica del FVIII de origen bovino, insensible a emicizumab.

Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el verdadero efecto hemostático de emicizumab *in vivo* (el TTPa está claramente reducido y la actividad del FVIII observada podría estar sobrestimada), sino que dan una indicación relativa del efecto procoagulante de emicizumab.

En resumen, las pruebas coagulativas basadas en la vía intrínseca en pacientes tratados con Hemlibra no se deben usar para controlar su actividad, determinar la posología para la reposición de factores o anticoagulación, ni medir los títulos de inhibidores del FVIII. Se debe tener precaución si se usan pruebas analíticas coagulativas basadas en la vía intrínseca, ya que la interpretación errónea de sus resultados podría conducir a un tratamiento insuficiente de los pacientes con episodios de sangrado, lo que puede generar sangrados graves o potencialmente mortales.

Las pruebas analíticas alteradas y no alteradas por emicizumab, se muestran en la Tabla 1 a continuación. Dada su prolongada semivida, estos efectos en las pruebas de coagulación pueden persistir hasta 6 meses después de la última dosis (ver sección 5.2).

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

Resultados afectados por emicizumab	Resultados no afectados por emicizumab
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) - Test Bethesda (coagulativos) para títulos de inhibidores del factor VIII - análisis de un solo factor, basados en el TTPa, de una fase - Resistencia a la proteína C activada (RPCa) basada en el TTPa - Tiempo de coagulación activada (TCA)	- Test Bethesda (cromogénicos bovinos) para títulos de inhibidores del FVIII - 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[1] - Análisis inmunológicos (p. ej., ELISA, métodos turbidimétricos) - Pruebas genéticas de factores de coagulación (p. ej., factor V de Leiden, protrombina 20210)

[1]Para hallar consideraciones importantes sobres los análisis de la actividad cromogénica del FVIII, ver sección 4.4.

Población pediátrica

No se dispone de datos en niños < 1 año de edad. El sistema hemostático en desarrollo en los neonatos y lactantes es dinámico y cambiante, y al hacer la valoración del beneficio-riesgo se deben tener en cuenta las concentraciones relativas de proteínas pro- y anticoagulantes en estos pacientes, incluyendo el riesgo potencial de trombosis (p.ej. trombosis relacionada con el catéter venoso central).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones suficientes o bien controlados con emicizumab.

La experiencia clínica indica que hay una interacción farmacológica entre emicizumab y los CCPa (ver secciones 4.4 y 4.8).

Según los experimentos preclínicos, existe una posibilidad de hipercoagulabilidad con rFVIIa o FVIII con emicizumab. Emicizumab aumenta el potencial de coagulación, por lo que la dosis de FVIIa o FVIII necesaria para lograr la hemostasia podría ser inferior a la utilizada sin profilaxis con Hemlibra.

En caso de complicación trombótica, el médico debe considerar suspender el tratamiento con rFVIIa o FVIII e interrumpir la profilaxis con Hemlibra según indicación clínica. Medidas adicionales deben estar adaptadas a las circunstancias clínicas individuales.

- La decisión sobre las modificaciones de dosis debe tener en cuenta la vida media de las medicaciones; en concreto, la interrupción de emicizumab puede no tener un efecto inmediato.
- La monitorización con un ensayo de método cromogénico FVIII puede guiar la administración de los factores de coagulación, y se pueden considerar pruebas de perfiles trombofílicos.

Hay una experiencia limitada con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos con CCPa o rFVIIa a pacientes en profilaxis con Hemlibra. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de eventos trombóticos al administrar anti-fibrinolíticos sistémicos en combinación con CCPa o rFVIIa en pacientes tratados con Hemlibra.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Hemlibra y durante 6 meses tras finalizar el mismo (ver sección 5.2).

Embarazo

No hay estudios clínicos del uso de emicizumab en embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con Hemlibra. Se desconoce si emicizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una embarazada o afectar a la capacidad reproductora. Hemlibra solo se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto, teniendo en cuenta que, durante el embarazo y después del parto, el riesgo de trombosis aumenta y que varias complicaciones del embarazo se han relacionado con un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID).

Lactancia

Se desconoce si emicizumab se excreta en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de emicizumab en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Se sabe que la IgG humana está presente en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Hemlibra tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se dispone de datos de la fertilidad en humanos. Por tanto, se desconoce el efecto de emicizumab en la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hemlibra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Hemlibra se basa en los datos de los estudios clínicos y la vigilancia poscomercialización. Las reacciones adversas (RAMs) más graves notificadas en los estudios clínicos con Hemlibra fueron la microangiopatía trombótica (MAT) y los eventos trombóticos, que incluyen trombosis del seno cavernoso (TSC) y trombosis venosa superficial simultánea a necrosis cutánea (ver a continuación y en la sección 4.4).

Las RAMs más frecuentes notificadas en ≥ 10 % de los pacientes tratados con al menos una dosis de Hemlibra fueron: reacciones en el lugar de inyección (19,4 %), artralgia (14,2 %) y cefalea (14,0 %).

En total, tres pacientes (0,7 %) de los estudios clínicos que recibían profilaxis con Hemlibra suspendieron el tratamiento debido a RAMs, que fueron MAT, necrosis cutánea simultánea con tromboflebitis superficial y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas (RAMs) se basan en los datos de la vigilancia poscomercialización y los datos agrupados de cinco estudios clínicos de fase III (estudios en adultos y adolescentes [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, y BO39182 – HAVEN 4], un estudio de todas las edades[BO41423 – HAVEN 6], y un estudio pediátrico [BH29992 - HAVEN 2]), en los cuales un total de 444 pacientes con hemofilia A recibieron al menos una dosis de Hemlibra como profilaxis de rutina (ver sección 5.1) Trescientos siete (69,1 %) de los pacientes en los estudios clínicos eran adultos (de los cuales, dos eran mujeres), 61(13,7 %) eran adolescentes (≥ 12 a < 18 años), 71(16,0 %) eran niños (≥ 2 a < 12 años) y cinco (1,1 %) eran lactantes y niños pequeños (de 1 mes a < 2 años). La mediana de la duración de la exposición en los estudios fue de 32 semanas (intervalo: de 0,1 a

94,3 semanas).

Las RAMs de los estudios clínicos fase III y de la vigilancia poscomercialización se enumeran dentro de la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (Tabla 2). Las categorías de frecuencia correspondientes para cada RAM se basan en la siguiente definición: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raro (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas de los estudios clínicos HAVEN agrupados y vigilancia poscomercialización con Hemlibra

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	**Reacciones adversas** (término preferente, MedDRA)	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Microangiopatía trombótica	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
Trastornos vasculares	Tromboflebitis superficial	Poco frecuente
	*Trombosis del seno cavernoso[a]	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrosis cutánea	Poco frecuente
	Angioedema	Poco frecuente
	Urticaria	Frecuente
	Erupción	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	Mialgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección	Muy frecuente
	Pirexia	Frecuente
	Respuesta al tratamiento disminuida[b]	Poco frecuente

[a]*Los trastornos vasculares son una Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA secundaria para la trombosis del seno cavernoso.
[b]La pérdida de eficacia (respuesta al tratamiento disminuida) manifestada como un aumento en los sangrados agudos ha sido notificada con los anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab con descenso en la concentración de emicizumab (ver Descripción de reacciones adversas medicamentosas seleccionadas y secciones 4.4 y 5.1).

Descripción de algunas reacciones adversas

Microangiopatía trombótica

En los estudios clínicos agrupados fase III, se notificaron episodios de MAT en menos del 1 % de los pacientes (3/444) y en el 9,7 % de los pacientes (3/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa mientras estaban tratados con emicizumab. Las 3 MAT se dieron cuando se administró una cantidad acumulada media >100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más durante un evento de tratamiento (ver sección 4.4). Los pacientes presentaron trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves en la actividad de ADAMTS13. Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra tras la resolución de la MAT sin recurrencia.

Episodios trombóticos

En los estudios clínicos agrupados fase III, se notificaron episodios trombóticos graves en menos del 1 % de los pacientes (2/444) y en el 6,5 % de los pacientes (2/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa mientras estaban tratados con emicizumab. Ambos episodios trombóticos graves se dieron cuando se administró una cantidad acumulada media >100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más durante un evento de tratamiento. Un paciente reanudó el tratamiento con Hemlibra tras la resolución del episodio trombótico sin recurrencia. (ver sección 4.4).

Caracterización de la interacción entre emicizumab y el tratamiento con CCPa en los estudios clínicos pivotales

Hubo 82 eventos de tratamiento con CCPa* en pacientes recibiendo profilaxis con Hemlibra, ocho de los cuales (10 %) consistieron en una cantidad acumulada media >100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más; dos de los ocho eventos estuvieron asociados a episodios trombóticos y tres a MAT (Tabla 3). Los eventos restantes de tratamiento con CCPa no se asociaron a ningún caso de MAT o episodios trombóticos. De todos los eventos de tratamiento con CCPa, el 68 % consistió en una sola infusión <100 U/kg.

Tabla 3 Caracterización del tratamiento con CCPa* en los estudios clínicos agrupados fase III

Duración del tratamiento con CCPa	Cantidad acumulada media de CCPa durante 24 horas (U/kg/24 horas)		
	<50	50–100	>100
<24 horas	9	47	13
24-48 horas	0	3	1[b]
>48 horas	1	1	7[a,a,a,b]

* Un evento de tratamiento con CCPa se define como todas las dosis de CCPa recibidas por un paciente, por cualquier motivo, hasta que hubiera un período sin tratamiento de 36 horas. Incluye todos los casos del tratamiento con CCPa excluyendo aquellos en los 7 primeros días y aquellos que tuvieron lugar en los 30 días posteriores a la suspensión del tratamiento con Hemlibra.
[a] Microangiopatía trombótica
[b] Episodio trombótico

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLI) fueron muy frecuentes (19,4 %) en los estudios clínicos agrupados de fase III. Todas las RLI observadas en los estudios clínicos de Hemlibra se consideraron no graves y de intensidad de leve a moderada, y el 94,9 % se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de RLI notificados con más frecuencia fueron eritema en el lugar de inyección (10,6 %), dolor en el lugar de inyección (4,1 %), prurito en el lugar de inyección (2,9 %) e inflamación en el lugar de la inyección (2,7%).

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos agrupados fase III con Hemlibra, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab asociado con descenso en la concentración de emicizumab fue poco frecuente (ver sección 5.1). Un paciente, que desarrolló anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab con descenso en la concentración de emicizumab, experimentó pérdida de eficacia (manifestada como un sangrado agudo) después de 5 semanas de tratamiento, y posteriormente interrumpió el tratamiento con Hemlibra (ver secciones 4.4 y 5.1).

Población pediátrica

La población pediátrica estudiada comprende un total de 137 pacientes, 5 de los cuales (3,6 %) eran lactantes y niños pequeños (entre 1 mes y menos de 2 años de edad), 71(51,8 %) eran niños (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 61 (44,5 %) eran adolescentes (entre 12 y menos de 18 años de edad). En general, el perfil de seguridad de Hemlibra fue uniforme en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La experiencia con las sobredosis de Hemlibra es limitada.

Síntomas

La sobredosis accidental puede dar lugar a hipercoagulabilidad.

Manejo

Los pacientes que reciban una sobredosis accidental deben ponerse en contacto con su médico de manera inmediata y ser objeto de una estricta vigilancia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX06

Mecanismo de acción

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado inmunoglobulina G4 (IgG4) con una estructura de anticuerpo biespecífico.

Emicizumab une el factor IX activado y el factor X para restaurar la función del FVIIIa deficiente, necesario para una hemostasia eficaz.

Emicizumab no presenta ninguna relación estructural ni homología de secuencia con el FVIII y, por tanto, no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos para el FVIII.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento profiláctico con Hemlibra reduce el TTPa y aumenta la actividad del FVIII observada (utilizando un análisis cromogénico con factores de coagulación humanos). Estos dos marcadores farmacodinámicos no reflejan el verdadero efecto hemostático de emicizumab *in vivo* (el TTPa está claramente reducido y la actividad del FVIII observada podría estar sobrestimada), sino que dan una estimación relativa del efecto procoagulante de emicizumab.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia de Hemlibra para la profilaxis de rutina en pacientes con hemofilia A en cinco estudios clínicos (tres estudios en adultos y adolescentes en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 y HAVEN 4], un estudio pediátrico en pacientes con hemofilia A con inhibidores del FVIII [HAVEN 2] y un estudio en todos los grupos de edad en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII [HAVEN 6]).

Estudios clínicos en pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII

Pacientes (≥ 12 años y > 40 kg) con hemofilia A sin inhibidores del FVIII (estudio BH30071 – HAVEN 3)

El estudio HAVEN 3 fue un estudio clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto con 152 pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg) con hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII que previamente habían recibido tratamiento episódico ("a demanda") o profiláctico con FVIII. Los pacientes recibieron Hemlibra por vía subcutánea, 3 mg/kg una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas, seguido de 1,5 mg/kg una vez a la semana (Grupos A y D) o 3 mg/kg cada dos semanas (Grupo B), o sin profilaxis (Grupo C). Los pacientes del Grupo C pudieron cambiar al tratamiento con Hemlibra (3 mg/kg cada dos semanas) tras completar al menos 24 semanas sin profilaxis. Para los Grupos A y B, se permitió un incremento de la dosis hasta 3 mg/kg a la semana tras 24 semanas para los pacientes que experimentaron dos o más sangrados considerados relevantes (esto es, sangrados espontáneos y clínicamente significativos que tengan lugar en estado estacionario). Los pacientes del Grupo D podían llegar a un incremento de la dosis tras la segunda hemorragia significativa. En el momento del análisis primario, cinco pacientes tuvieron un incremento de su dosis de mantenimiento.

Se aleatorizaron con un ratio 2:2:1 ochenta y nueve pacientes, que previamente habían recibido tratamiento episódico ("a demanda") con FVIII, para recibir Hemlibra una vez por semana (Grupo A; N = 36), cada dos semanas (Grupo B; N = 35) o sin profilaxis (Grupo C; N = 18), con estratificación por tasa de sangrado previa de 24 semanas (< 9 o ≥ 9). Se incluyeron sesenta y tres pacientes en tratamiento profiláctico previo con FVIII en el Grupo D para recibir Hemlibra (1,5 mg/kg una vez por semana).

El objetivo principal del estudio era evaluar, en pacientes tratados anteriormente con FVIII episódico, la eficacia de la profilaxis semanal con Hemlibra (Grupo A) o cada dos semanas (Grupo B) en comparación con la ausencia de profilaxis (Grupo C) según el número de sangrados que requirieron tratamiento con factores de coagulación (ver Tabla 4). Otros objetivos del estudio incluyeron la evaluación de la comparación aleatorizada de los Grupos A o B, y el Grupo C para la eficacia de la profilaxis con Hemlibra en la reducción del número de todos los sangrados, los sangrados espontáneos, los sangrados articulares y los sangrados de las articulaciones diana (ver Tabla 4), además de evaluar la preferencia de tratamiento del paciente mediante una encuesta.

La eficacia de la profilaxis con Hemlibra también se comparó con el tratamiento profiláctico previo con FVIII (Grupo D) en pacientes que habían participado en un estudio no intervencional (NIS por sus siglas en inglés) antes de su reclutamiento (ver Tabla 5). En esta comparación, solo se incluyeron pacientes del NIS ya que se recogieron datos de sangrado y tratamiento con el mismo nivel de detalle que en HAVEN 3. El NIS es un estudio observacional con el objetivo principal de recoger datos clínicos detallados acerca de los episodios de sangrado y el uso de medicación para hemofilia en pacientes con hemofilia A, fuera de un estudio intervencional.

Pacientes (≥ 12 años) con hemofilia A con inhibidores del FVIII (estudio BH29884 – HAVEN 1)

El estudio HAVEN 1 fue un estudio clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico en 109 varones adolescentes y adultos (≥ 12 años) con hemofilia A con inhibidores del FVIII que habían recibido anteriormente tratamiento episódico o profiláctico con agentes bypass (CCPa y rFVIIa). En el estudio, los pacientes recibieron semanalmente profilaxis con Hemlibra (Grupos A, C y D) —3 mg/kg una vez por semana durante cuatro semanas seguidos de 1,5 mg/kg por semana en adelante— o ninguna profilaxis (Grupo B). Los pacientes randomizados del Grupo B pudieron cambiar a profilaxis con Hemlibra tras completar al menos 24 semanas sin profilaxis. Se permitió un incremento de la dosis hasta 3 mg/kg una vez por semana después de 24 semanas con profilaxis con Hemlibra para los pacientes que experimentaron dos o más sangrados considerados relevantes (esto es, sangrados espontáneos y clínicamente significativos verificados que tengan lugar en estado estacionario). En el momento del análisis interino, dos pacientes incrementaron la dosis de mantenimiento hasta 3 mg/kg una vez por semana.

Cincuenta y tres pacientes anteriormente tratados con agentes bypass episódicos (“a demanda”) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir profilaxis con Hemlibra (Grupo A) o ninguna profilaxis (Grupo B), con estratificación por tasa de sangrados previa en 24 semanas (< 9 o ≥ 9).

Cuarenta y nueve pacientes tratados anteriormente con agentes bypass profilácticos fueron incluidos en el Grupo C para recibir profilaxis con Hemlibra. Siete pacientes tratados anteriormente con agentes bypass episódicos (“a demanda”) que habían participado en el estudio NIS antes del reclutamiento pero que no pudieron ser incluidos en HAVEN 1 antes del cierre de los Grupos A y B fueron incluidos en el Grupo D para recibir profilaxis con Hemlibra.

El objetivo principal del estudio era evaluar, en pacientes tratados anteriormente con agentes bypass episódicos (“a demanda”), el efecto del tratamiento de profilaxis con Hemlibra semanal en comparación con la ausencia de profilaxis (Grupo A frente a Grupo B) en el número de sangrados que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de la suspensión) (ver Tabla 6). Otros objetivos secundarios de la comparación aleatorizada de los Grupos A y B fueron la eficacia de la profilaxis con Hemlibra semanal en la reducción del número de todos los sangrados, los sangrados espontáneos, los sangrados articulares y los sangrados de las articulaciones diana (ver Tabla 6), además de evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL por sus siglas en inglés) y el estado de salud de los pacientes (ver Tablas 10 y 11). El tiempo medio de exposición (+DE) en todos los pacientes del estudio fue de 21,38 semanas (12,01). En cada grupo de tratamiento, el tiempo medio de exposición (+DE) fue de 28,86 semanas (8,37) en el Grupo A, 8,79 (3,62) en el Grupo B, 21,56 (11,85) en elGrupo C y 7,08 (3.89) en elGrupo D. Un paciente del Grupo A se retiró del estudio antes del inicio de Hemlibra.

El estudio evaluó también la eficacia de la profilaxis con Hemlibra semanal en comparación con los agentes bypass episódicos (a demanda) y profilácticos anteriores (comparaciones separadas) en pacientes que habían participado en el NIS antes del reclutamiento (Grupos A y C respectivamente) (ver Tabla 7).

Pacientes (≥ 12 años) con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII (estudio BO39182 – HAVEN 4)

Se evaluó Hemlibra en un estudio clínico fase III de un único grupo, multicéntrico con 41 pacientes varones adultos y adolescentes (≥ 12 años y > 40 kg) que tienen hemofilia A con inhibidores de FVIII o hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII que previamente habían recibido tratamiento episódico ("a demanda") o profiláctico con agentes bypass o FVIII. Los pacientes recibieron profilaxis con Hemlibra – 3 mg/kg una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas, seguido de 6 mg/kg cada cuatro semanas. El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia de la profilaxis con Hemlibra administrado cada cuatro semanas para mantener un control del sangrado adecuado, según el número de sangrados tratados. Otros objetivos fueron evaluar la eficacia clínica de la profilaxis con Hemlibra en todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados (ver Tabla 8). Además de evaluar la preferencia de tratamiento del paciente mediante una encuesta.

Pacientes (de todas las edades) con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII (Estudio BO41423 – HAVEN 6)

El estudio HAVEN 6 fue un estudio clínico de fase III, multicéntrico, abierto, de un solo grupo, en 71 pacientes tratados con emicizumab (de todas las edades) con hemofilia A leve (n = 20 [28,2%]) o moderada (n = 51 [71,8%]) sin inhibidores del FVIII en los cuales la profilaxis estaba indicada, según el criterio del investigador. La mayoría de los pacientes eran varones (69 pacientes [97,2%]), y 2 eran mujeres (2,8%). Al inicio del estudio, 34 pacientes (47,9%) estaban en tratamiento episódico y 37 pacientes (52,1%) estaban en tratamiento profiláctico con FVIII. Los pacientes recibieron Hemlibra subcutáneo 3 mg/kg una vez a la semana durante las primeras cuatro semanas seguidas por uno de los siguientes regímenes de mantenimiento según la preferencia del paciente, a partir de la semana 5: 1,5 mg/kg una vez a la semana (n = 24 [33,8%]), 3 mg/kg cada dos semanas (n = 39 [54,9%]) o 6 mg/kg cada cuatro semanas (n = 8 [11,3%]). Se permitió una subida de dosis a 3 mg/kg semanalmente después de las 24 semanas para los pacientes que experimentaron dos o más sangrados cualificados (esto es, sangrados espontáneos y clínicamente significativos que ocurrieron en estado basal). En el momento del análisis intermedio, ningún paciente tuvo una subida de su dosis de mantenimiento.

El objetivo primario de eficacia fue evaluar la eficacia de la profilaxis de Hemlibra basado en el número de sangrados que requirieron tratamiento con factores de coagulación a lo largo del tiempo (esto es, tasa de sangrados tratados, ver Tabla 9). Otros objetivos fueron evaluar la eficacia de la profilaxis de Hemlibra basado en el número total de sangrados, sangrados espontáneos, sangrados articulares y sangrados en articulaciones diana a lo largo del tiempo, así como evaluar el reporte del paciente, HRQoL, usando el cuestionario de la Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia (CATCH) a lo largo del tiempo.

Resultados de eficacia

HAVEN 3

Los resultados de eficacia de la profilaxis con Hemlibra comparados con la no profilaxis respecto a la tasa de sangrados tratados, todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados, se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Estudio HAVEN 3: Tasa Anual de Sangrado para el grupo de profilaxis con Hemlibra frente al grupo sin profilaxis en pacientes ≥ 12 años sin inhibidores del FVIII

Variable	**Grupo C: sin profilaxis (N = 18)**	**Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 36)**	**Grupo B: Hemlibra 3 mg/kg cada 2 semanas (N = 35)**
Sangrados tratados			
ABR (por sus siglas en inglés) (IC 95%)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% de reducción (RR), p-valor	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediana de la ABR (RIQ)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Todos los sangrados			
ABR (IC 95%)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% de reducción (RR), p-valor	NA	95% (0,05 <0,0001	94% (0,06), <0,0001
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	0 (0,0;18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Sangrados espontáneos tratados			
ABR (IC 95%)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% de reducción (RR), p-valor	NA	94% (0,06), <0,0001	98% (0,02), <0,0001
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Sangrados articulares tratados			
ABR (IC 95%)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% de reducción (RR), p-valor	NA	96% (0,04), <0,0001	97% (0,03), <0,0001
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Variable	Grupo C: sin profilaxis (N = 18)	Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 36)	Grupo B: Hemlibra 3 mg/kg cada 2 semanas (N = 35)
Sangrados de las articulaciones diana tratadas			
ABR (IC 95%)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% de reducción (RR), p-valor	NA	95% (0,05), <0,0001	95% (0,05), <0,0001
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y p-valor del Test de Wald Estratificado que compara la tasa de sangrado entre los grupos especificados.

Grupo C: incluye solo el período sin profilaxis.

Las definiciones de sangrado se han adaptado según los criterios de la ISTH.

Sangrados tratados = sangrados tratados con FVIII.

Todos los sangrados = sangrados tratados y no tratados con FVIII.

En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.

Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

ABR = tasa anual de sangrado; IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75.

NA = No Aplica

En el análisis intrapaciente del estudio clínico HAVEN 3, la profilaxis con Hemlibra dio lugar a una reducción (68%) estadísticamente significativa (p <0,0001) de la tasa de sangrados para los episodios tratados en comparación con la profilaxis anterior con FVIII recogida en el NIS antes del reclutamiento (ver Tabla 5).

Tabla 5 Estudio HAVEN 3: comparación intrapaciente de la Tasa Anual de Sangrado (sangrados tratados) con profilaxis con Hemlibra frente a profilaxis anterior con FVIII

Variable	Grupo D NIS: Profilaxis con FVIII anterior (N = 48)	Grupo D: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 48)
Mediana del periodo de eficacia (en semanas)	30,1	33,7
Sangrados tratados		
ABR (IC 95%)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% de reducción (RR), p-valor	68% (0,32), <0,0001	
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95%)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Mediana de la ABR (RIQ)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y p-valor del Test de Wald Estratificado que compara ABR entre grupos especificados.

Datos del comparador intrapaciente del NIS. Solo se incluyen pacientes que participaron en el NIS y en el HAVEN 3.

En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.

Sangrados tratados = sangrados tratados con FVIII. Las definiciones de sangrado se han adaptado según los criterios de la ISTH. ABR = tasa anual de sangrado; IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75.

Aunque se observó una mayor adherencia en la profilaxis con emicizumab que en la profilaxis previa con FVIII, no se pudo identificar diferencias en los ABR de pacientes con ≥80% o <80% de cumplimiento de las dosis de profilaxis con FVIII de acuerdo a los requisitos de ficha técnica (los datos deben interpretarse con precaución debido a tamaños de muestra pequeños).

Debido a la corta vida media de FVIII, no se considera ningún efecto de arrastre tras interrumpir el tratamiento.

Solo las primeras cinco dosis de emicizumab tuvieron que administrarse bajo supervisión para garantizar la seguridad y el dominio de la técnica de inyección. De forma similar a la profilaxis con FVIII, se permitió la auto-administración en casa para todas las dosis posteriores de emicizumab.

Todos los pacientes fueron tratados por expertos en hemofilia que confirmaron que se había administrado una profilaxis con FVIII adecuada a aquellos pacientes que se incluyeron en la comparación intra-paciente, respaldando la equivalencia en el uso de la profilaxis habitual en todos los sitios y pacientes.

HAVEN 1

Los resultados de eficacia de la profilaxis con Hemlibra, comparados con la no profilaxis respecto a la tasa de sangrados tratados, todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6 HAVEN 1: Tasa Anual de Sangrado para el grupo de profilaxis con Hemlibra frente al grupo sin profilaxis en pacientes ≥ 12 años con inhibidores del FVIII

Variable	Grupo B: sin profilaxis	Grupo A: 1,5 mg/kg de Hemlibra semanal
	N = 18	N = 35
Sangrados tratados		
ABR (por sus siglas en inglés) (IC 95 %)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% de reducción (RR), p-valor	87 % (0,13), <0,0001	
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Mediana de la ABR (RIQ)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Todos los sangrados		
ABR (IC 95 %)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% de reducción (RR), p-valor	80 % (0,20), < 0.0001	
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Sangrados espontáneos tratados		
ABR (IC 95 %)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% de reducción (RR), p-valor	92 % (0,08), <0,0001	
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Sangrados articulares tratados		
ABR (IC 95 %)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% de reducción (RR), p-valor	89 % (0,11), 0,0050	
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Sangrados de las articulaciones diana tratadas		
ABR (IC 95 %)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% de reducción (RR), p-valor	95 % (0,05), 0,0002	
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)

el riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y p-valor del Test de Wald Estratificado que compara la tasa de sangrado entre los grupos especificados.
Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.
Las definiciones de sangrado se han adaptado según los criterios de la ISTH.
Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypass.
Todos los sangrados = sangrados tratados y no tratados con agentes bypass.
En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.
Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
ABR = tasa anual de sangrado; IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75.

En el análisis intrapaciente de HAVEN 1, la profilaxis con Hemlibra dio lugar a una reducción estadística (p = 0,0003) y clínicamente significativa (79 %) de la tasa de sangrados para los episodios tratados en comparación con la profilaxis anterior con agentes bypass recogida en el NIS antes de la inclusión (ver Tabla 5).

Tabla 7 HAVEN 1: comparación intrapaciente de la Tasa Anual de Sangrado (sangrados tratados) con profilaxis con Hemlibra frente a profilaxis previa con agentes bypass (pacientes del NIS)

Variable	Grupo $C_{del\ NIS}$: profilaxis previa con agente bypass	Grupo C: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal
	N = 24	N = 24
Sangrados tratados		
ABR (IC 95 %)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% de pacientes con 0 sangrados (IC 95 %)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediana de la ABR (RIQ)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% de reducción (RR), p-valor	79 % (0,21), 0,0003	

el riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y el p-valor, del Test de Wald Estratificado que compara la ABR entre los grupos especificados.
Datos del comparador intrapaciente del NIS.
Solo se incluye a los pacientes que participaron en el NIS y en el estudio HAVEN 1.
En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.
Sangrados tratados = sangrados tratados con agentes bypass.
Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH.
ABR = tasa anual de sangrado; IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico, percentil 25 y percentil 75.

Aunque se observó una mayor adherencia en la profilaxis con emicizumab que en la profilaxis previa con agentes bypass, no se pudo identificar diferencias en los ABR de pacientes con ≥80% o <80% de cumplimiento de las dosis de profilaxis con agentes bypass de acuerdo a los requisitos de ficha técnica (los datos deben interpretarse con precaución debido a tamaños de muestra pequeños).

Debido a la corta vida media de los agentes bypass, no se considera ningún efecto de arrastre tras interrumpir el tratamiento.

Solo las primeras cinco dosis de emicizumab tuvieron que administrarse bajo supervisión para garantizar la seguridad y el dominio de la técnica de inyección. De forma similar a la profilaxis con agentes bypass, se permitió la auto-administración en casa para todas las dosis posteriores de emicizumab.

HAVEN 4

Los resultados de eficacia del análisis primario de la profilaxis con Hemlibra cada cuatro semanas respecto a la tasa de sangrados tratados, todos los sangrados, los sangrados espontáneos tratados, los sangrados articulares tratados y los sangrados en las articulaciones diana tratados, se muestran en la Tabla 8. Se evaluó la eficacia en cuarenta y un pacientes ≥ 12 años con una mediana del tiempo de observación de 25,6 semanas (rango: 24,1-29,4).

Tabla 8 HAVEN 4: Tasa Anual de Sangrado con profilaxis con Hemlibra en pacientes ≥ 12 años con o sin inhibidores del FVIII

	Hemlibra 6mg/kg Q4W		
Variable	**[a]ABR (IC 95%)**	**[b]Mediana de ABR (RIQ)**	**% 0 Sangrados (IC 95%)**
N	41	41	41
Sangrados tratados	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Todos los sangrados	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Sangrados espontáneos tratados	0,6 (0,3;1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Sangrados articulares tratados	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Sangrados en las articulaciones diana tratados	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0;0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

[a] Calculado con un modelo de regresión binomial negativa (RBN)
[b] ABR calculada
Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH
Sangrados tratados: sangrados tratados con FVIII o rFVIIa
Todos los sangrados: sangrados tratados y no tratados con FVIII o rFVIIa
Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
ABR=tasa anual de sangrado, IC=intervalo de confianza; RIQ=rango intercuartílico; percentil 25 y percentil 75; Q4W (por sus siglas en inglés)=profilaxis una vez cada cuatro semanas

HAVEN 6 (análisis intermedio)

Cincuenta y un pacientes con hemofilia A moderada de edad entre 2 a 56 años fueron evaluados por la eficacia con una mediana de tiempo de observación de 30,4 semanas (rango: 17,4 - 61,7)
Los resultados intermedios de eficacia de la profilaxis de Hemlibra en pacientes con hemofilia A moderada (ver sección 4.1) con respecto a la tasa de sangrados tratados, todos los sangrados, sangrados espontáneos tratados, sangrados articulares tratados y sangrados tratados en articulaciones diana se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9 HAVEN 6: Tasa anual de sangrados en profilaxis con Hemlibra en pacientes con hemofilia A moderada sin inhibidores de FVIII

	[C]Hemlibra 1.5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W o 6 mg/kg Q4W		
Objetivos	**[a]ABR (95% IC)**	**[b]Mediana de ABR (RIQ)**	**% con cero sangrados (95%IC)**
N	51	51	51
Sangrados tratados	0,9 [0,43;1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Todos los sangrados	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Sangrados espontáneos tratados	0,1 [0,03;0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	95,8 [83,8; 98,8]
Sangrados articulares tratados	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Sangrados en las articulaciones diana tratados	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]

[a] Calculado con un modelo de regresión binomial negativo (RBN)
[b] ABR calculada
Definiciones de sangrado adaptadas según criterios ISTH
Sangrados tratados: sangrados tratados con FVIII.
Todos los sangrados: todos los sangrados tratados y no tratados con FVIII.
Los pacientes expuestos a emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
ABR=Tasa anual de sangrados, IC=intervalo de confianza; RIQ=rango intercuartílico; percentil 25 a percentil 75; QW=profilaxis una vez a la semana; Q2W=profilaxis una vez cada dos semanas; Q4W=profilaxis una vez cada cuatro semanas.
[c] 1.5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5)

Resultados de las medidas relacionadas con la salud

Los estudios clínicos HAVEN evaluaron los resultados de calidad de vida y el estado de salud usando medidas de evaluación clínica de los resultados. HAVEN 1 y 2 usaron el cuestionario de Calidad de Vida Específico para Hemofilia (Haem-A-QoL) para adultos (> 18 años) y su versión adolescente (Haemo-QoL-SF, de 8 a <18 años), respectivamente, para los que la Puntuación de Salud Física (es decir, hinchazón dolorosa, presencia de dolor en las articulaciones, dolor al moverse, dificultad para caminar lejos y necesitar más tiempo para prepararse) y la puntuación total (resumen de todas las puntuaciones) fueron puntos finales de interés definidos en el protocolo. Adicionalmente, HAVEN 2 usó el InhibQoL adaptado con el cuestionario de Aspectos de Carga del Cuidador para obtener notificación de HRQoL del cuidador de pacientes pediátricos < 12 años. HAVEN 6 evaluó HRQoL en pacientes adultos y pediátricos, así como de cuidadores de pacientes pediátricos, usando el cuestionario Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia (CATCH). Se examinaron los dominios de percepción del riesgo y el impacto de la hemofilia en las actividades de la vida diaria, actividades sociales, actividades recreativas, y trabajo/escuela, así como la preocupación y la carga del tratamiento, Para medir el cambio en el estado de salud, se examinaron la Puntuación del Índice de Utilidad (IUS por sus siglas en inglés) y la escala visual analógica del Cuestionario *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels* (EQ-5D-5L).

HAVEN 1 resultados relacionados con la salud

En este estudio, las Puntuaciones Totales basales (media = 41,14 y 44,58 respectivamente) y las puntuaciones en la escala de la Salud Física (media = 52,41 y 57.19 respectivamente) fueron similares con profilaxis con Hemlibra y sin profilaxis. En la Tabla 10 se proporciona un resumen de la comparación entre el grupo de profilaxis con Hemlibra (Grupo A) y el grupo sin profilaxis (Grupo B) en la Puntuación Total en el Haem-A-QoL y en la escala de Salud Física después de 24 semanas de tratamiento ajustando por los valores basales. La profilaxis con Hemlibra semanal reveló una mejora

estadística y clínicamente significativa en comparación con la ausencia de profilaxis en las variables pre-especificadas en el Haem-A-QoL y en la escala de Salud Física en la evaluación de la semana 25.

Tabla 10 HAVEN 1: cambio en la Salud Física y Puntuación Total del Haem-A-QoL de los pacientes ≥ 18 años con inhibidores del FVIII con profilaxis con Hemlibra frente a la ausencia de profilaxis

Haem-A-QoL en la semana 25	**Grupo B: sin profilaxis (N = 14)**	**Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg semanal (N = 25)**
Puntuación de Salud Física (rango de 0 a 100)		
Media ajustada	54,17	32,61
Diferencia en las medias ajustadas (IC 95 %)	21,55 (7,89; 35,22)	
p-valor	0,0029	
Puntuación total (rango de 0 a 100)		
Media ajustada	43,21	29,2
Diferencia en las medias ajustadas (IC 95 %)	14,01 (5,56; 22,45)	

Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.
En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.
Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
Las escalas del Haem-A-QoL van de 0 a 100; las puntuaciones más bajas son reflejo de una mejor CVRS.
Diferencia clínicamente significativa: Puntuación total: 7 puntos; Salud Física: 10 puntos.
Los análisis se basan en datos de individuos que proporcionaron respuestas tanto a nivel basal como en las evaluaciones a la semana 25.

HAVEN 1 resultados en el estado de salud

En la Tabla 11 se proporciona un resumen de la comparación entre el grupo de profilaxis con Hemlibra (Grupo A) y el grupo sin profilaxis (Grupo B) en la escala del índice de utilidad (IUS, por sus siglas en inglés) del EQ-5D-5L y la escala visual analógica (VAS, por sus siglas en inglés) después de 24 semanas de tratamiento ajustando por los valores basales.

Tabla 11 HAVEN 1: Puntuaciones en el EQ-5D-5L de los pacientes ≥ 12 años en la semana 25

Puntuaciones en el EQ-5D-5L después de 24 semanas	**Grupo B: sin profilaxis (N = 16)**	**Grupo A: Hemlibra 1,5 mg/kg de semanal (N = 29)**
Escala Visual Analógica		
Media ajustada	74,36	84,08
Diferencia en las medias ajustadas (IC 95 %)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Puntuación del Índice de Utilidad		
Media ajustada	0,65	0,81
Diferencia en las medias ajustadas (IC 95 %)	-0,16 (-0,25; -0,07)	

Grupo B: incluye solo el período sin profilaxis.
En los pacientes a los que se les aumentó la dosis, solo incluye los datos hasta el incremento de la dosis.
Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.
Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida.

Diferencia clínicamente significativa: EVA: 7 puntos, Puntuación del Índice de Utilidad: 0,07 puntos.
Los análisis se basan en datos de individuos que proporcionaron respuestas tanto a nivel basal como en las evaluaciones a la semana 25.

HAVEN 6 resultados relacionados con la salud

En HAVEN 6, se evaluó la HRQoL para los pacientes de todas las edades con hemofilia A moderada en la semana 25 basada en el cuestionario CATCH. El cuestionario CATCH (versión 1.0) es un instrumento validado que evalúa el efecto de la hemofilia y su tratamiento. Existen diferentes versiones del cuestionario para pacientes adultos, pacientes pediátricos y cuidadores de pacientes pediátricos. La calidad de vida relacionada con la salud en profilaxis con Hemlibra se mantiene generalmente estable, con una mejora en CATCH en el dominio de la carga del tratamiento observado de forma consistente entre grupos respondedores.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos (edad < 12 años o 12-17 años y < 40 kg de peso) con hemofilia A con inhibidores del FVIII (estudio BH29992 – HAVEN 2)

La profilaxis semanal con Hemlibra se evaluó en un estudio clínico abierto y multicéntrico de un solo grupo en pacientes pediátricos (edad < 12 años o 12-17 años y <40 kg de peso) con hemofilia A con inhibidores del FVIII. Los pacientes recibieron profilaxis con Hemlibra a 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana en adelante.

El estudio evaluó la farmacocinética (PK), seguridad y eficacia, incluida la eficacia de la profilaxis con Hemlibra semanal en comparación con el tratamiento episódico y profiláctico anterior con agentes bypass en pacientes que habían participado en el NIS antes del reclutamiento (comparación intrapaciente).

Resultados de eficacia

HAVEN 2 (análisis intermedio)

En el momento del análisis intermedio, se evaluó la eficacia en 59 pacientes < 12 años y que habían recibido profilaxis semanal con Hemlibra durante al menos 12 semanas, incluidos cuatro pacientes < 2 años, 17 pacientes de 2 a < 6 años, y 38 pacientes de 6 a <12 años. Se calcularon la tasa anual desangrado y el porcentaje de pacientes con 0 sangrados (ver Tabla 12). La mediana del tiempo de observación para estos pacientes fue de 29,6 semanas (rango: 18,4 a 63,0 semanas).

Tabla 12 HAVEN 2: descripción general de la eficacia (análisis interino)

Variable	**[a]ABR (IC 95 %)** **[b]N = 59**	**[c]Mediana de la ABR (RIQ)** **[b]N = 59**	**% con cero sangrados (IC 95 %)** **[b]N = 59**
Sangrados tratados	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Todos los sangrados	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Sangrados espontáneos tratados	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Sangrados articulares tratados	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Sangrados en las articulaciones diana tratados	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR = tasa anual de sangrado, IC = intervalo de confianza; RIQ = rango intercuartílico; percentil 25 y percentil 75
a Calculado con un modelo de regresión binomial negativa (RBN)
b Datos de eficacia de pacientes tratados < 12 años que habían estado en el estudio HAVEN 2 durante al menos 12 semanas (N = 59), ya que el estudio tenía como objetivo principal investigar el efecto del tratamiento según la edad.
cABR calculada
Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH
Sangrados tratados: sangrados tratados con agentes bypass.
Todos los sangrados: sangrados tratados y no tratados con agentes bypass.
Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

En el análisis intrapaciente, la profilaxis semanal con Hemlibra dio lugar a una reducción clínicamente significativa (98 %) de la tasa de sangrados tratados en 18 pacientes pediátricos que recibieron al menos 12 semanas de profilaxis con Hemlibra en comparación con su tasa de sangrados recogida en el NIS antes del reclutamiento (Tabla 13).

Tabla 13 HAVEN 2: comparación intrapaciente de la tasa anual de sangrado (sangrados tratados) con profilaxis con Hemlibra frente a profilaxis previa con agentes bypass

Variable	Tratamiento anterior con agentes bypass* (N = 18)	Profilaxis con Hemlibra (N = 18)
Sangrados tratados		
ABR (IC 95 %)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% de reducción (RR)	98 % (0,02)	
% de pacientes con cero sangrados (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediana de la ABR (RIQ)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)

* Tratamiento profiláctico previo para 15 de los 18 pacientes; tratamiento episódico previo (a demanda) para 3 sujetos.

El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) provienen de un modelo de regresión binomial negativa (RBN) y p-valor del Test de Wald Estratificado que compara la tasa de sangrado entre los grupos especificados.

Datos del comparador intrapaciente del NIS.

Solo se incluyen pacientes que participaron en el NIS y en el estudio HAVEN 2.

Las definiciones de sangrados se han adaptado según los criterios de la ISTH.

Sangrados tratados: sangrados tratados con agentes bypass.

Los pacientes expuestos a emicizumab empezaron con una dosis de carga de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas.

ABR = tasa anual de sangrado, IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo; RIQ = rango intercuartílico; percentil 25 y percentil 75

Aunque se observó una mayor adherencia en la profilaxis con emicizumab que en la profilaxis previa con agentes bypass, no se pudo identificar diferencias en los ABR de pacientes con ≥ 80% o < 80% de cumplimiento de las dosis de profilaxis con agentes bypass de acuerdo a los requisitos de ficha técnica (los datos deben interpretarse con precaución debido a tamaños de muestra pequeños).

Debido a la corta vida media de los agentes bypass, no se considera ningún efecto de arrastre tras interrumpir el tratamiento.

Solo las primeras cinco dosis de emicizumab tuvieron que administrarse bajo supervisión para garantizar la seguridad y el dominio de la técnica de inyección. De forma similar a la profilaxis con agentes bypass, se permitió la auto-administración en casa para todas las dosis posteriores de emicizumab.

Resultados pediátricos relacionados con la salud

HAVEN 2 resultados relacionados con la salud

En HAVEN 2, se evaluó la HRQoL en la semana 25 en pacientes con edades comprendidas entre ≥ 8 y < 12 años, según el cuestionario Haemo-QoL-SF para niños (ver Tabla 14). El Haemo-QoL-SF es una medida válida y confiable de la HRQoL.También se evaluó la HRQoL de los pacientes < 12 años en la semana 25 según el cuestionario InhibQoL adaptado con Aspectos de la Carga del Cuidador completado por los cuidadores (ver Tabla 14). El InhibQoL adaptado es una medida válida y confiable de la HRQoL.

Tabla 14 HAVEN 2: cambios desde el nivel basal hasta la semana 25 en la Puntuación de Salud Física de los pacientes (< 12 años de edad), después de la profilaxis con Hemlibra, según lo informado por los pacientes y cuidadores

	Haemo-QoL-SF
Puntuación de Salud Física (rango de 0 a 100)[a]	
Puntuación media del nivel basal (IC 95%) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Media del cambio desde el nivel basal (IC 95%) (n = 15)	-21,7 (-37,1 – -6,3)
	InhibQoL adaptado con aspectos de la carga del cuidador
Puntuación de Salud Física (rango de 0 a 100)[a]	
Puntuación media del nivel basal (IC 95%) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Media del cambio desde el nivel basal (IC 95%) (n = 43)	-32,4 (-38,6 – -26,2)
[a] Puntuaciones más bajas (cambios negativos de las puntuaciones) son reflejo de mejor funcionamiento. Los análisis se basan en datos de individuos que proporcionaron respuestas tanto a nivel basal como en las evaluaciones a la semana 25.	

Hay experiencia limitada sobre el uso de los agentes bypass o FVIII durante cirugías y procedimientos. El uso de agentes bypass o FVIII durante las cirugías y los procedimientos lo determinó el investigador.

En caso de sangrado intercurrente, los pacientes que reciben profilaxis con emicizumab deben tratarse con las terapias disponibles. Para guía sobre los agentes bypass, consultar la sección 4.4.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con emicizumab. Se sometió a un total de 739 pacientes a pruebas de detección de anticuerpos anti-emicizumab en los ensayos estudios agrupados. Treinta y seis pacientes (4,9%) obtuvieron un resultado positivo de anticuerpos anti-emicizumab. En 19 pacientes (2,6%), los anticuerpos anti-emicizumab fueron neutralizantes *in vitro*. De estos 19 pacientes, los anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab no tuvieron un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética o eficacia de Hemlibra en 15 pacientes, mientras que el descenso de las concentraciones plasmáticas de emicizumab se observó en 4 pacientes (0,50 %). Un paciente (0,1 %) con anticuerpos neutralizantes anti-emicizumab y disminución de las concentraciones de emicizumab plasmático experimentó pérdida de eficacia después de 5 semanas de tratamiento y suspendió Hemlibra. En general, el perfil de seguridad de Hemlibra fue similar entre los pacientes con anticuerpos anti-emicizumab (incluyendo anticuerpos neutralizantes) y los que no los tenían (ver secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada

El uso de Hemlibra en pacientes de 65 años en adelante con hemofilia A, está respaldado por estudios HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 y HAVEN 6. De acuerdo a datos limitados, no hay evidencia que sugiera una diferencia en eficacia o seguridad en pacientes de 65 años o más.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de emicizumab se determinó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos, utilizando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por 389 pacientes con hemofilia A.

Absorción

Tras la administración subcutánea en pacientes con hemofilia A, la semivida de absorción fue de 1,6 días.

Tras la administración de múltiples dosis subcutáneas de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas en pacientes con hemofilia A, la media de las concentraciones plasmáticas valle (±DE) alcanzó 52,6±13,6 µg/ml en la semana 5.

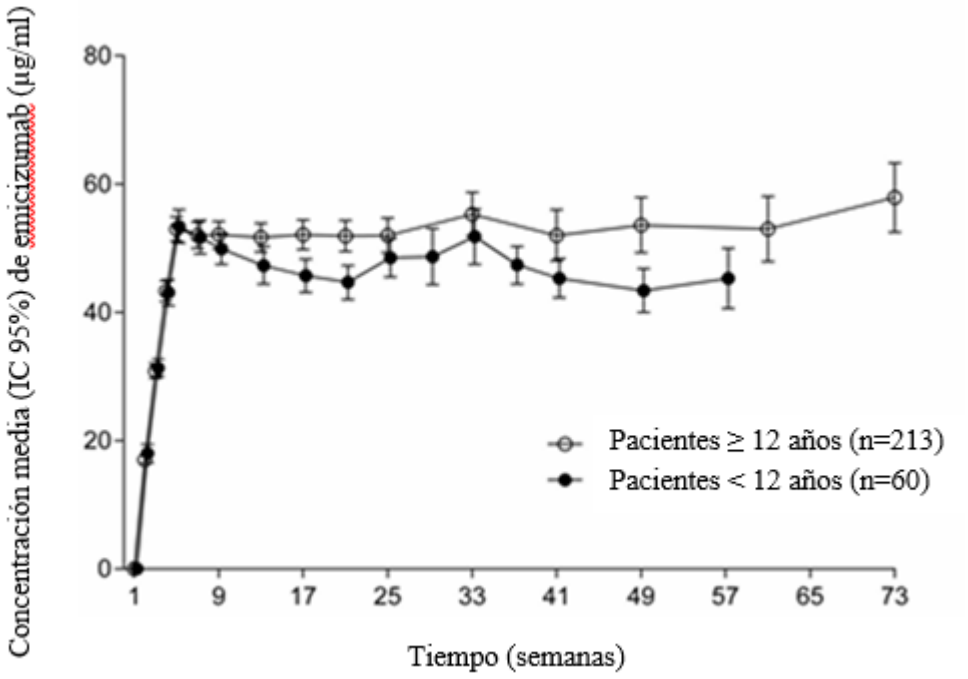
Las medias previstas (±DE) de C_{valle}, $C_{máx}$ y el ratio de $C_{máx}/C_{valle}$ en estado estacionario para las dosis de mantenimiento recomendadas de 1,5 mg/kg semanal, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/kg cada cuatro semanas, se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15 Media (± SD) en estado estacionario de las concentraciones de emicizumab

	Dosis de mantenimiento		
Parámetros	1,5 mg/kg QW	3 mg/kg Q2W	6 mg/kg Q4W
$C_{pico, ss}$ (µg/ml)	54,9±15,9	58,1±16,5	66,8±17,7
$C_{avg, ss}$ (µg/ml)	53,5 ±15,7	53,5 ±15,7	53,5 ±15,7
$C_{mín, ss}$ (µg/ml)	51,1±15,3	46,7±16,9	38,3±14,3
$C_{pico}/C_{valle\ ratio}$	1,08±0,03	1,26±0,12	1,85±0,46
$C_{avg, ss}$ = concentración media en estado estacionario; $C_{pico, ss}$ = concentración plasmática pico en estado estacionario; $C_{valle, ss}$ = concentración valle en estado estacionario; QW = semanal; Q2W = cada dos semanas; Q4W = cada cuatro semanas. Parámetros farmacocinéticos derivados del modelo poblacional PK.			

Se observaron perfiles farmacocinéticos similares después de la administración semanal (3 mg/kg/semana durante 4 semanas seguido de 1,5 mg/kg/semana) en adultos/adolescentes (≥ 12 años) y niños (< 12 años) (ver Figura 1).

Figura 1: Medias (IC ±95 %) de las concentraciones plasmáticas de emicizumab en el tiempo para pacientes ≥ 12 años (estudios HAVEN 1 y HAVEN 3) comparadas con pacientes < 12 años (estudio HAVEN 2)



En los sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta tras la administración subcutánea de 1 mg/kg se situó entre el 80,4 % y el 93,1 %, según el lugar de inyección. Los perfiles farmacocinéticos observados después de la administración subcutánea en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo fueron parecidos. Emicizumab puede administrarse indistintamente en estas regiones anatómicas (ver sección 4.2).

Distribución

Tras una dosis intravenosa única de 0,25 mg/kg de emicizumab en sujetos sanos, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 106 ml/kg (es decir, 7,4 l para un adulto de 70 kg).

El volumen de distribución aparente (V/F), estimado a partir del análisis PK poblacional, en pacientes con hemofilia A tras múltiples dosis subcutáneas de emicizumab fue de 10,4 l.

Metabolismo

No se ha estudiado el metabolismo de emicizumab. Los anticuerpos de IgG son catabolizados principalmente mediante proteólisis lisosómica y luego eliminados o reutilizados por el organismo.

Eliminación

Tras la administración intravenosa de 0,25 mg/kg en sujetos sanos, el aclaramiento total de emicizumab fue de 3,26 ml/kg/día (es decir, 0,228 l/día para un adulto de 70 kg) y la semivida terminal media se situó en 26,7 días.

Tras una única inyección subcutánea en sujetos sanos, la semivida de eliminación fue de entre 4 y 5 semanas aproximadamente.

Tras múltiples inyecciones subcutáneas en pacientes con hemofilia A, el aclaramiento aparente fue de 0,272 l/día y la semivida de eliminación aparente, de 26,8 días.

Linealidad de dosis

Emicizumab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis en pacientes con hemofilia A después de la primera dosis de Hemlibra en el intervalo de dosis de entre 0,3 a 6 mg/kg. La exposición ($C_{avg, ss}$) de dosis múltiples, es comparable entre 1,5 mg/kg cada semana, 3 mg/kg cada 2 semanas y 6 mg/kg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El efecto de la edad en la farmacocinética de emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 5 lactantes (≥ 1 mes a < 2 años), 55 niños (menores de 12 años) y 50 adolescentes (de 12 a < 18 años) con hemofilia A.

La edad no afectó a la farmacocinética de emicizumab en los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

El efecto de la edad en la farmacocinética de emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a trece sujetos de 65 años o más (ninguno de los sujetos tenía más de 77 años). La biodisponibilidad relativa disminuía con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de emicizumab entre los sujetos <65 años y los sujetos ≥65 años.

Raza

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con hemofilia A, demostraron que la raza no afectaba a la farmacocinética de emicizumab. No es necesario ajustar la dosis para este factor demográfico.

Género

En pacientes mujeres los datos son demasiado limitados para extraer conclusiones.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios especiales del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de emicizumab.

En el análisis farmacocinético poblacional, la mayoría de los pacientes con hemofilia A tenían función renal normal (N = 332, aclaramiento de creatinina [ACr] ≥ 90 ml/min) o insuficiencia renal leve (N = 27; ACr de 60-89 ml/min). La insuficiencia renal leve no afectó a la farmacocinética de emicizumab. Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Hemlibra en pacientes con insuficiencia renal moderada (solo 2 pacientes con ACr de 30-59 ml/min) y no en pacientes con insuficiencia renal grave. No se puede inferir el impacto de la insuficiencia renal moderada y grave en la farmacocinética de emicizumab.

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo y no excreción renal, por lo que no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios especiales del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían función hepática normal (bilirrubina y AST ≤ LSN, N = 300) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina desde 1,0 a 1,5 × LSN y cualquier AST, N = 51). Solo 6 pacientes tenían insuficiencia hepática moderada (1,5 × LSN < bilirrubina ≤3 × LSN y cualquier AST). La insuficiencia hepática leve no afectó a la farmacocinética de emicizumab (ver sección 4.2). La seguridad y eficacia de emicizumab no se han estudiado específicamente 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.

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina mediante catabolismo y no a través del metabolismo hepático, por lo que no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Otras poblaciones especiales

El modelado muestra que, en pacientes con hipoalbuminemia y bajo peso corporal para su edad, la dosificación menos frecuente da lugar a una menor exposición al emicizumab; las simulaciones indican que estos pacientes todavía se beneficiarían de un control de sangrado clínicamente significativo. Ningún paciente con tales características fue incluido en los estudios clínicos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas, incluyendo variables de farmacología de seguridad y variables de la toxicidad reproductiva.

Fertilidad

Emicizumab no provocó alteraciones en los órganos reproductivos de macacos machos o hembras hasta la dosis más alta estudiada de 30 mg/kg/semana (equivalente a 11 veces la exposición humana a la dosis más alta de 3 mg/kg/semana, según el AUC).

Teratogenicidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos adversos de emicizumab en el desarrollo embriofetal.

Reacciones en el lugar de inyección

Se ha observado hemorragia reversible, infiltración perivascular de células mononucleares, degeneración/necrosis de la hipodermis e hinchazón del endotelio en la hipodermis en animales tras una inyección subcutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Arginina
L-Histidina
L-Ácido aspártico
Poloxámero 188
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Hemlibra y las jeringas de polipropileno o policarbonato, y las agujas de acero inoxidable.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable

2 años.

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable

2 años.

Una vez fuera de la nevera, los viales sin abrir se pueden conservar a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) durante un máximo de 7 días.

Tras su conservación a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden volver a meterse en la nevera. Si se conservan fuera y luego se vuelven a meter en la nevera, el tiempo total sin refrigeración no debe superar los 7 días. Los viales no deben exponerse nunca a temperaturas superiores a 30 ºC. Deben desecharse los viales que se hayan conservado a temperatura ambiente durante más de 7 días o se hayan expuesto a temperaturas superiores a 30 °C.

Vial perforado y jeringa llena

Desde el punto de vista microbiológico, una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento debe utilizarse de manera inmediata. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC-8 ºC).
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable

Un vial de 3 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de caucho de butilo laminado con una película de fluororresina y un tapón de aluminio con un disco de plástico gris a presión. Cada vial contiene 12 mg de emicizumab en 0,4 ml de solución inyectable. Cada caja contiene un vial.

Un vial de 3 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de caucho de butilo laminado con una película de fluororresina y un tapón de aluminio con un disco de plástico azul cielo a presión. Cada vial contiene 30 mg de emicizumab en 1 ml de solución inyectable. Cada caja contiene un vial.

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable

Un vial de 3 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de caucho de butilo laminado con una película de fluororresina y un tapón de aluminio con un disco de plástico morado a presión. Cada vial contiene 60 mg de emicizumab en 0,4 ml de solución inyectable. Cada caja contiene un vial.

Un vial de 3 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de caucho de butilo laminado con una película de fluororresina y un tapón de aluminio con un disco de plástico turquesa a presión. Cada vial contiene 105 mg de emicizumab en 0,7 ml de solución inyectable. Cada caja contiene un vial.

Un vial de 3 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de caucho de butilo laminado con una película de fluororresina y un tapón de aluminio con un disco de plástico marrón a presión. Cada vial contiene 150 mg de emicizumab en 1 ml de solución inyectable. Cada caja contiene un vial.

Un vial de 3 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de caucho de butilo laminado con una película de fluororresina y un tapón de aluminio con un disco de plástico amarillo a presión. Cada vial contiene 300 mg de emicizumab en 2 ml de solución inyectable. Cada caja contiene un vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución de Hemlibra es una solución estéril, sin conservantes y lista para usar para inyección subcutánea que no necesita diluirse.

Antes de la administración, es necesario inspeccionar visualmente Hemlibra para comprobar que no hay partículas ni cambio de color. Hemlibra es una solución incolora a ligeramente amarillenta. La solución debe desecharse en caso de partículas visibles o cambio de color del producto.

No agitar.

Los viales de Hemlibra solución inyectable son para un solo uso.

Para extraer la solución Hemlibra del vial e inyectarla por vía subcutánea se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja para inyección (consulte las características recomendadas a continuación).

Ver a continuación las características recomendadas:

Para una inyección de hasta 1 ml de solución de Hemlibra, debe usarse una jeringa de 1 ml, mientras que para una inyección de más de 1 ml y hasta 2 ml se usará una jeringa de entre 2 y 3 ml.

Consulte las “Instrucciones de uso” de Hemlibra para hallar las instrucciones de manipulación para combinar viales en una jeringa. Para administrar la dosis prescrita, no deben combinarse en una misma inyección viales de concentraciones diferentes de Hemlibra (30 mg/ml y 150 mg/ml).

Jeringa de 1 ml

Criterios: Jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,01 ml.

Jeringa de 2-3 ml

Criterios: Jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,1 ml.

Aguja de transferencia con filtro

Criterios para la aguja de transferencia con filtro: Acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 18 G, longitud de 35 mm (1½″), conteniendo un filtro de 5 µm y preferentemente con punta semirroma.

Aguja para inyección

Criterios: Acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 26 G (rango aceptable: calibre de 25-27), longitud preferible de 9 mm (3/8″) o como máximo 13 mm (½″), preferentemente con seguridad de la aguja.

Consulte la sección 4.2 y el prospecto (sección 7, Instrucciones de uso) para hallar información adicional sobre la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable

EU/1/18/1271/006 (12 mg/0,4 ml)
EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml)

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable

EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 ml)
EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 ml)
EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml)
EU/1/18/1271/005 (300 mg/2 ml)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de Febrero de 2018
Fecha de la última renovación: 15 de Septiembre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-Chome
Kita-Ku, Tokyo
115-8543
Japan

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Hemlibra en cada Estado Miembro el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y formato del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, vías de distribución, y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo del programa informativo es aumentar la comunicación y la información médica y del paciente sobre los riesgos identificados importantes de episodios trombóticos y microangiopatia trombótica (MAT) asociados con el uso concomitante de emicizumab y concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa), y el riesgo potencial importante de sangrado potencialmente mortal por la errónea interpretación de las pruebas estándares de coagulación (poco fiables en pacientes tratados con emicizumab), así como proporcionar información sobre cómo gestionarlos.

EL TAC asegurará que en cada Estado Miembro donde Hemlibra se comercialice, todos los profesionales sanitarios, pacientes/cuidadores que vayan a prescribir, dispensar o usar Hemlibra, y los profesionales de laboratorio, tengan acceso o se les proporcione el siguiente material educacional:

- Material informativo para el médico
- Material informativo para el paciente/cuidador
- Material informativo para el profesional de laboratorio
- Tarjeta de información para el paciente

El material informativo para el medico incluirá:

- El Resumen de las Características del Producto o Ficha Técnica
- Guía para profesionales sanitarios

- **La Guía para profesionales sanitarios** incluirá los siguientes elementos esenciales:
  - Breve introducción de emicizumab (clase química, modo de acción, farmacodinamia e indicación)
  - Información relevante (e.j. si aplica, gravedad, severidad, frecuencia, momento de aparición, reversibilidad) de las siguientes cuestiones de seguridad asociadas con el uso de Hemlibra:
    - episodios tromboembólicos asociados con el uso concomitante de emicizumab y CCPa,
    - MAT asociada con el uso concomitante de emicizumab y CCPa,
    - sangrados potencialmente mortales por la errónea interpretación de las pruebas standard de coagulación (poco fiables en pacientes tratados con emicizumab)
  - Instrucciones sobre el uso concomitante de agentes bypass con emicizumab, incluyendo la siguiente información:
    - El tratamiento profiláctico con agentes bypass se debe suspender el día anterior al inicio de la terapia con emicizumab;

    - Los médicos comentaran con todos los pacientes y/o cuidadores la dosis exacta y pauta del uso de agentes bypass, si fueran necesarios mientras están tratados en profilaxis con emicizumab;
    - Emicizumab aumenta el potencial de coagulación en el paciente y, por tanto, la dosis y duración del tratamiento con agentes bypass podrían requerir ajustes según la localización y extensión del sangrado y las condiciones clínicas del paciente;
    - Para todos los agentes de coagulación (CCPa, rFVIIa, FVIII, etc.), se deben dar recomendaciones para comprobar si hay sangrados antes de repetir dosis;
    - El uso de CCPa se debe evitar a menos que no estén disponibles otras alternativas/opciones de tratamiento y dar recomendaciones de dosis de CCPa si es la única opción.
    - Los médicos prescriptores deben sopesar cuidadosamente el riesgo de TMA y tromboembolismo frente al riesgo de sangrado cuando se considere el tratamiento con CCPa.
  - Información sobre la interferencia de emicizumab con ciertas pruebas de coagulación de laboratorio que afectaran a su fiabilidad en la práctica con emicizumab y advertir que estas pruebas no se deben usar para monitorizar la actividad de emicizumab, determinar la necesidad de dosis de factor de sustitución o medir los inhibidores de FVIII.
  - Información sobre ensayos y métodos no afectados por emicizumab que se podrían usar para evaluar los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con consideraciones concretas para las pruebas de actividad cromogénicas para FVIII;
  - Enumerar las pruebas de laboratorio no afectadas por emicizumab;
  - Recordar que se debe entregar a todos los pacientes en tratamiento con emicizumab una Tarjeta de información para el paciente, y recordarles que la lleven siempre y la enseñen a cualquier profesional sanitario que pudiera tratarles y también a los profesionales de laboratorio que vayan a realizar sus pruebas de coagulación;
  - Recordar la notificación de cualquier reacción adversa asociada con el uso de emicizumab.

El material informativo del paciente/cuidador incluirá:

- El prospecto
- Guía para los pacientes/cuidadores
- **La guía para los pacientes/cuidadores** incluirá los siguientes mensajes esenciales:
  - Qué es emicizumab, cómo se ha estudiado, y cómo ha de usarse;
  - Advertencia sobre los riesgos asociados con el uso concomitante de agentes bypass y Hemlibra y comentar con sus médicos si están recibiendo CCPa cuando se prescribe o mientras está recibiendo Hemlibra;
  - Descripción de los signos y síntomas de las siguientes cuestiones de seguridad y recordatorio de la importancia de dejar de usar inmediatamente Hemlibra y CCPa, informando al médico que le trata si se presentan los siguientes síntomas
    - Destrucción de los glóbulos rojos (MAT)
    - Coágulos de sangre (tromboembolismo)
  - Información sobre la entrega de la Tarjeta de información para el paciente y un recordatorio para que siempre la lleven y la enseñen a cualquier profesional sanitario que pueda tratarles.
  - Información sobre la interferencia de emicizumab con ciertas pruebas de coagulación de laboratorio que afectarán a su fiabilidad, y sobre la importancia de mostrar la tarjeta de información para el paciente a cualquier profesional sanitario que pudiera tratarles y a profesionales de laboratorio que realicen sus pruebas de coagulación.
  - Recordar la notificación de cualquier reacción adversa asociada con el uso de emicizumab.

El material informativo para los profesionales de laboratorio incluirá:

- El Resumen de las Características del Producto o Ficha Técnica
- Guía para los profesionales de laboratorio
- **La guía para profesionales de laboratorio** incluirá los siguientes mensajes esenciales:
  - Clase química, mecanismo de acción, farmacodinamia, e indicación de emicizumab;
  - Información sobre la interferencia de emicizumab con ciertas pruebas de laboratorio de coagulación que afectaran a su fiabilidad y no reflejan exactamente el estatus hemostático subyacente del paciente durante la profilaxis con emicizumab. Advertir que estas pruebas no se deben usar para monitorizar la actividad de emicizumab, determinar la necesidad de dosis de factor de sustitución o medidas de los inhibidores de FVIII;
  - Información sobre ensayos y métodos no afectados por emicizumab que se podrían usar para evaluar los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con consideraciones concretas para las pruebas de actividad cromogénicas para FVIII;
  - Enumerar las pruebas de laboratorio no afectadas por emicizumab;
  - Recomendación de que el director del laboratorio contacte con el médico que trata al paciente para comentar cualquier resultado anómalo de las pruebas.

La Tarjeta de información para el paciente incluirá los siguientes mensajes esenciales:

- Instrucciones para los pacientes de llevar la tarjeta siempre, incluyendo situaciones de emergencia, y mostrar la tarjeta en sus visitas a los médicos, clínicos de hospital, cuidadores, profesionales de laboratorio o farmacéuticos para informarles del tratamiento con emicizumab y sus riesgos;
- Información sobre episodios tromboembólicos graves o potencialmente mortales o episodios de MAT observados en el uso concomitante de emicizumab con CCPa en pacientes en profilaxis con emicizumab;
- Guía sobre el uso concomitante de agentes bypass con emicizumab y recomendaciones de dosis para pacientes que requieren tratamiento con agentes bypass en el marco perioperatorio.
- Advertencia sobre la interferencia de emicizumab con ciertas pruebas de coagulación de laboratorio afectando su fiabilidad, e información sobre los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos que no se ven afectados por emicizumab y se pueden usar para evaluar los parámetros de coagulación durante el tratamiento, con particular consideración para las pruebas de actividad cromogénica del factor VIII.
- Detalles de contacto del médico prescriptor de emicizumab para el paciente.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable
emicizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,4 ml contiene 12 mg de emicizumab a una concentración de 30 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial
12 mg/ 0,4 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1271/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

hemlibra 12 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable
emicizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No agitar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

12 mg/ 0,4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable
emicizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 1 ml contiene 30 mg de emicizumab a una concentración de 30 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial
30 mg/ 1 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1271/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

hemlibra 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable
emicizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No agitar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 mg/1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable
emicizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,4 ml contiene 60 mg de emicizumab a una concentración de 150 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial
60 mg/ 0,4 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1271/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

hemlibra 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable
emicizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No agitar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 mg/ 0,4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable
emicizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,7 ml contiene 105 mg de emicizumab a una concentración de 150 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial
105 mg/0,7 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1271/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

hemlibra 105 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable
emicizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No agitar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

105 mg/0,7 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable
emicizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 1 ml contiene 150 mg de emicizumab a una concentración de 150 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial
150 mg/1 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1271/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

hemlibra 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable
emicizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No agitar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

150 mg/ 1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable
emicizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 2 ml contiene 300 mg de emicizumab a una concentración de 150 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial
300 mg/2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1271/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

hemlibra 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable
emicizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No agitar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/ 2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Hemlibra 30 mg/ml solución inyectable

emicizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información importante sobre seguridad que necesita conocer. Conserve esta tarjeta consigo.

Contenido del prospecto

1. Qué es Hemlibra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hemlibra
3. Cómo usar Hemlibra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hemlibra
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hemlibra y para qué se utiliza

Qué es Hemlibra

Hemlibra contiene el principio activo “emicizumab”. Este pertenece a un grupo de medicamentos llamados “anticuerpos monoclonales”. Los anticuerpos monoclonales son un tipo de proteína que reconoce y se une a una diana en el organismo.

Para qué se utiliza Hemlibra

Hemlibra es un medicamento que puede usarse para tratar a los pacientes de todas las edades con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII):
- que han desarrollado inhibidores del factor VIII
- que no han desarrollado inhibidores del factor VIII con:
  - enfermedad grave (el nivel de factor VIII en sangre es menor de 1%)
  - enfermedad moderada (el nivel de factor VIII en sangre es del 1% al 5%) con fenotipo de sangrado grave.

La hemofilia A es una condición hereditaria causada por la falta de factor VIII, una sustancia esencial necesaria para que la sangre forme coágulos y para detener cualquier sangrado.

El medicamento previene el sangrado o reduce los episodios de sangrado en personas con esta condición.

Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar inhibidores del factor VIII (anticuerpos frente a factor VIII) impidiendo que el factor VIII de sustitución funcione.

Cómo funciona Hemlibra

Hemlibra restaura la función de factor VIII activado que falta necesaria para una coagulación efectiva de la sangre. Su estructura es diferente del factor VIII, por tanto Hemlibra no se ve afectado por los inhibidores del factor VIII.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hemlibra

No use Hemlibra

- si es alérgico a emicizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Hemlibra.

Advertencias y precauciones

Antes de empezar a usar Hemlibra, es muy importante que consulte a su médico sobre el uso de los "agentes bypass" (medicamentos que ayudan a la coagulación de la sangre, pero funcionan de manera diferente al factor VIII). **Esto se debe a que puede necesitar cambiar el tratamiento con agentes bypass mientras recibe Hemlibra**. Son ejemplos de agentes bypass el concentrado de complejo de protrombina activada (CCPa) y el FVIIa recombinante (rFVIIa). Pueden ocurrir efectos adversos graves y potencialmente mortales cuando se usa CCPa en pacientes que también reciben Hemlibra:

Efectos adversos potencialmente graves del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra.

- **Destrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica)**

  - Se trata de una afección grave y potencialmente mortal.
  - Cuando una persona presenta esta afección, el recubrimiento de los vasos sanguíneos puede sufrir daños y pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. En algunos casos, esto puede provocar daños en los riñones u otros órganos.
  - Debe tener precaución si está en alto riesgo de tener esta afección (ha tenido esta afección en el pasado, o un miembro de su familia lo ha padecido), o si está tomando medicamentos que puedan aumentar el riesgo de desarrollar esta afección, como ciclosporina, quinina y tacrolimus.
  - Es importante conocer los síntomas de la microangiopatía trombótica por si desarrolla la afección (ver sección 4, "Posibles efectos adversos" para consultar una lista de los síntomas).

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte al médico inmediatamente si usted o su cuidador notan algún síntoma de microangiopatía trombótica.

- **Coágulos de sangre (tromboembolismo)**
  - En casos infrecuentes, un coágulo de sangre puede formarse dentro de los vasos sanguíneos y bloquearlos, y podría resultar potencialmente mortal.
  - Es importante conocer los síntomas de tales coágulos internos de la sangre por si se forman (ver sección 4, "Posibles efectos adversos" para consultar una lista de los síntomas).

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte al médico inmediatamente si usted o su cuidador notan algún síntoma de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.

Otra información importante sobre Hemlibra

- **Formación de anticuerpos (inmunogenicidad)**

  - Puede notar que su sangrado no está siendo controlado con la dosis prescrita de este medicamento. Esto puede deberse al desarrollo de anticuerpos a este medicamento.

Hable con el médico inmediatamente si usted o su cuidador nota un incremento en los sangrados. Su médico puede decidir cambiar el tratamiento si este medicamento deja de funcionar para usted.

Niños menores de 1 año de edad

En los niños menores de 1 año de edad el sistema sanguíneo aún se está desarrollando. Si su niño es menor de un año, su médico podría prescribirle Hemlibra solamente después de haber valorado cuidadosamente los beneficios esperados y los riesgos de usar Hemlibra.

Otros medicamentos y Hemlibra

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Uso de un agente bypass mientras recibe Hemlibra
  - **Antes de empezar a usar Hemlibra, consulte a su médico y siga atentamente sus instrucciones acerca de cuándo usar un agente bypass y la dosis y pauta que debe seguir**. Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de la sangre. Por tanto, la dosis del agente bypass necesario podría ser inferior a la dosis que usaba antes de iniciar Hemlibra.
  - Use CCPa **sólo si** no puede usar otro tratamiento. Si hace falta CCPa, consulte a su médico si cree que necesita más de 50 unidades/kg de CCPa en total. Para hallar más información sobre el uso de CCPa mientras recibe Hemlibra, ver sección 2: Efectos adversos potencialmente graves del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra.
  - A pesar de la limitada experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos con CCPa o rFVIIa en pacientes tratados con Hemlibra, debe saber que podrían presentarse episodios trombóticos usando anti-fibrinolíticos administrados intravenosamente en combinación con CCPa o rFVIIa.

Pruebas analíticas

Consulte a su médico si utiliza Hemlibra antes de hacerse análisis para medir la capacidad de coagulación de la sangre. Esto se debe a que la presencia de Hemlibra en la sangre podría interferir en algunas de estas pruebas de laboratorio y dar resultados inexactos.

Embarazo y lactancia

- Debe usar un método de control de la natalidad (anticonceptivo) eficaz durante el tratamiento con Hemlibra y durante los 6 meses posteriores a la última inyección de Hemlibra.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. El médico sopesará el beneficio de que usted tome Hemlibra frente al riesgo para su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que este medicamento afecte a su capacidad de conducir o usar máquinas.

3. Cómo usar Hemlibra

Hemlibra se suministra en viales no reutilizables en forma de solución lista para usar que no es necesario diluir.
Un médico cualificado para tratar a pacientes con hemofilia le enseñará a usar el tratamiento con Hemlibra. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Mantener un registro

Cada vez que use Hemlibra, anote el nombre y el número de lote del medicamento.

Cuánto Hemlibra usar

La dosis de Hemlibra depende de su peso y su médico calculará la cantidad (en mg) y la correspondiente cantidad de la solución de Hemlibra (en ml) que debe inyectarse:

- Régimen de dosis de carga, semanas 1-4: la dosis es de 3 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados una vez por semana.

- Régimen de dosis de mantenimiento, semana 5 y posteriores**:** la dosis es bien de 1,5 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados una vez por semana; 3 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados cada 2 semanas; o 6 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados cada 4 semanas.

La decisión de usar la dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/kg cada cuatro semanas, debe consultarla con su médico y, cuando corresponda, con su cuidador.

No deben combinarse concentraciones diferentes de Hemlibra (30 mg/ml y 150 mg/ml) en una sola inyección para llegar al volumen total a administrar.

En cada inyección no se debe administrar una cantidad superior a 2 ml de solución de Hemlibra.

Cómo se administra Hemlibra

Si usted o su cuidador administran una inyección de Hemlibra, debe leer atentamente y seguir las instrucciones que se dan en la sección 7, “Instrucciones de uso”.

- Hemlibra se administra en una inyección bajo la piel (vía subcutánea).
- El médico o enfermero le enseñarán a usted cómo inyectar Hemlibra.
- Una vez que usted haya recibido la formación, podrá inyectarse el medicamento en casa, solo o con ayuda de un cuidador.
- Para introducir correctamente la aguja bajo la piel, forme un pliegue de piel en el lugar de inyección limpio con la mano libre. Es importante formar el pliegue de piel para garantizar que inyecta debajo de la piel (en el tejido adiposo) y no a más profundidad (en el músculo). Una inyección en el músculo podría ser molesta.
- Prepare y administre la inyección en condiciones de limpieza y sin gérmenes mediante una técnica aséptica. El médico o enfermero le dará más información al respecto.

Dónde inyectar Hemlibra

- El médico le enseñará a usted en qué regiones del cuerpo es adecuado inyectar Hemlibra.
- Los lugares recomendados para aplicar la inyección son: la parte frontal de la cintura (el abdomen inferior), la parte superior externa del brazo o la parte frontal de los muslos. Use solamente lugares recomendados para la inyección.
- Para cada inyección, use un área diferente del cuerpo a la que usó la última vez.

- No administre las inyecciones en lugares en los que la piel esté enrojecida, amoratada, sensible, endurecida, ni en regiones con lunares o cicatrices.
- Cuando use Hemlibra, los otros medicamentos inyectados bajo la piel se deberán administrar en una región diferente.

Uso de jeringas y agujas

- Para extraer la solución Hemlibra del vial, introducirla en la jeringa e inyectarla bajo la piel hacen falta una jeringa, una aguja de transferencia con filtro de 5 micrómetros y una aguja para inyección.
- Las jeringas, agujas de transferencia con filtro, y agujas de inyección no se incluyen en el envase. Para obtener más información, consulte en la sección 6 “Qué se necesita para la administración de Hemlibra que no está incluido en el envase”.
- Asegúrese de usar una aguja para inyección nueva para cada inyección y de desecharla después de un solo uso.
- Para una inyección de hasta 1 ml de solución Hemlibra debe usarse una jeringa de 1 ml.
- Para una inyección mayor de 1 ml y de hasta 2 ml de solución Hemlibra se debe usar una jeringa de 2-3 ml.

Uso en niños y adolescentes

Hemlibra puede usarse en niños y adolescentes de todas las edades.
- Un niño puede inyectarse el medicamento él mismo, siempre que el profesional sanitario y el progenitor o cuidador del niño estén de acuerdo. No se recomienda la auto-inyección en niños menores de 7 años.

Si usa más Hemlibra del que debe

Si usted usa más Hemlibra del que debe, informe a su médico inmediatamente. Esto se debe a que puede estar en riesgo de experimentar efectos adversos como coágulos de sangre. Siga exactamente las instrucciones de administración de Hemlibra indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Hemlibra

- Si olvida la inyección programada, inyecte la dosis olvidada lo antes posible antes del día de la siguiente dosis programada. A continuación, siga con las inyecciones programadas del medicamento. No inyecte dos dosis en el mismo día para compensar las dosis olvidadas.
- En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra

No interrumpa el tratamiento con Hemlibra sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra, podría dejar de estar protegido contra los sangrados.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte al médico inmediatamente si usted o su cuidador notan alguno de los efectos adversos siguientes:

- **Destrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica):**
  - confusión, debilidad, hinchazón de brazos y piernas, amarilleamiento de la piel y los ojos, dolor difuso (abdominal) o la espalda, sensación de mareo (náuseas), estar con malestar (vómitos) u orinar menos de lo habitual: estos síntomas podrían ser signos de microangiopatía trombótica.

- **Coágulos de sangre (tromboembolismo):**
  - hinchazón, calor, dolor o enrojecimiento: estos síntomas podrían ser signos de la presencia de un coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel.
  - dolor de cabeza, adormecimiento del rostro, dolor o hinchazón en los ojos o problemas de su visión: estos síntomas podrían ser signos de la presencia de un coágulo de sangre en una vena detrás del ojo.
  - oscurecimiento de la piel: este síntoma podría ser signo de daños graves en el tejido de la piel.

Otros efectos adversos al usar Hemlibra

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- reacción en la zona en la que se aplica la inyección (enrojecimiento, picor, dolor)
- dolor de cabeza
- dolor de las articulaciones

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- fiebre
- dolores musculares
- diarrea
- erupción pruriginosa o ronchas (urticaria)
- erupción cutánea

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- destrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica)
- coágulo de sangre en una vena detrás del ojo (trombosis de seno cavernoso)
- daños graves en el tejido de la piel (necrosis cutánea)
- coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel (tromboflebitis superficial)
- inflamación de la cara, lengua y/o garganta y/o dificultad para tragar, o ronchas, junto con dificultad para respirar, que son indicativos de un angioedema
- falta de efecto o respuesta disminuida al tratamiento

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Hemlibra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la caja y el vial después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC-8 ºC). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Una vez fuera de la nevera, los viales no abiertos pueden conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) durante un máximo de 7 días. Tras su conservación a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden volver a meterse en nevera. El tiempo total de conservación del medicamento a temperatura ambiente no debe superar los 7 días.

Deseche los viales que se hayan conservado a temperatura ambiente más de 7 días o se hayan expuesto a temperaturas superiores a 30 °C.

Una vez transferida la solución del vial a la jeringa, use Hemlibra de manera inmediata. No refrigere la solución en la jeringa.

Antes de usar el medicamento, compruebe que la solución no presenta partículas ni cambio de color. La solución debe ser entre incolora y ligeramente amarilla. No use este medicamento si observa que está turbio, si ha cambiado de color o si contiene partículas visibles.

Deseche correctamente la solución no utilizada. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Hemlibra

- El principio activo es emicizumab. Cada vial de Hemlibra contiene 12 mg (0,4 ml a una concentración de 30 mg/ml) o 30 mg (1 ml a una concentración de 30 mg/ml) de emicizumab.

- Los demás componentes son L-arginina, L-histidina, L-ácido aspártico, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Hemlibra y contenido del envase

Hemlibra es una solución inyectable. Es un líquido incoloro o ligeramente amarillento.

Cada envase de Hemlibra contiene 1 vial de vidrio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Qué se necesita para la administración de Hemlibra que no está incluido en el envase

Para extraer la solución Hemlibra del vial, introducirla en una jeringa e inyectarla bajo la piel se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja para inyección (ver sección 7, “Instrucciones de uso”).

Jeringas

● **Jeringa de 1 ml:** jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,01 ml **o**
● **Jeringa de 2-3 ml:** jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,1 ml.

Agujas

● **Aguja de transferencia con filtro:** acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 18 G, longitud de 35 mm (1½″), conteniendo un filtro de 5 micrómetros y preferentemente con punta semirroma **y**
● **Aguja para inyección:** acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 26 G (rango aceptable: calibre 25-27), longitud preferible de 9 mm (3/8″) o como máximo 13 mm (½″), preferentemente con seguridad de la aguja.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach Wyhlen
Alemania

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. O.
Tel.: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto

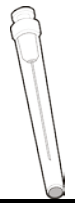
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/

7. Instrucciones de uso

Aguja de Transferencia con Filtro

(Para transferir HEMLIBRA del vial a la jeringa)



Instrucciones de uso
Hemlibra
Inyección
Vial(es) de Dosis Única(s)

Debe leer, entender y seguir las instrucciones de uso antes de inyectar Hemlibra. Su profesional sanitario debería enseñarle a preparar, medir e inyectar Hemlibra correctamente antes de que lo use por primera vez. En caso de duda, consulte a su profesional sanitario.

Información importante:

- No se inyecte a usted mismo ni a otra persona a menos que su profesional sanitario le haya enseñado a hacerlo.

- Compruebe que el nombre Hemlibra aparece en la caja y la etiqueta del vial.

- Antes de abrir el vial, lea la etiqueta del vial para comprobar que tiene el medicamento de la concentración correcta para administrar la dosis prescrita para usted. Puede que necesite usar más de 1 vial para administrar la dosis total correcta.

- Compruebe la fecha de caducidad que figura en la caja y la etiqueta del vial. No lo use después de la fecha de caducidad.

- **Solo use el vial una vez.** Una vez inyectada la dosis, deseche el resto de la solución de Hemlibra que quede en el vial. No guarde el medicamento no utilizado en el vial para usarlo posteriormente.

- **Solo use las jeringas, agujas de transferencia y agujas para inyección que le prescriba su profesional sanitario.**

- **Solo use las jeringas, agujas de transferencia y agujas para inyección una única vez. Deseche las jeringas y agujas utilizadas.**

- Si la dosis prescrita es superior a 2 ml, tendrá que administrar más de una inyección subcutánea de Hemlibra; póngase en contacto con su profesional sanitario para conocer las instrucciones de inyección adecuadas.

- Debe inyectar Hemlibra solamente bajo la piel.

Conservación de los viales de Hemlibra, agujas y jeringas:

- Conserve el vial en la caja original para proteger el medicamento de la luz.

● Mantenga los viales, agujas y jeringas fuera de la vista y el alcance de los niños. Conserve el vial en nevera.

● **No** congelar.

● **No** agite el vial.

● Saque el vial de la nevera 15 minutos antes de usarlo y deje que alcance la temperatura ambiente (por debajo de 30 ºC) antes de preparar una inyección.

● Una vez fuera de la nevera, el vial sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente durante un máximo de 7 días. Tras su conservación a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden volver a meterse en nevera. El tiempo total de conservación fuera de nevera y a temperatura ambiente no debe superar los 7 días.

● Deseche los viales que se hayan mantenido a temperatura ambiente durante más de 7 días o hayan estado a temperatura por encima de 30 ºC.

● Conserve secas la aguja de transferencia, la aguja para inyección y la jeringa.

Inspección del medicamento y los materiales:

● Reúna todos los materiales mencionados a continuación para preparar y administrar la inyección.

● **Compruebe** la fecha de caducidad que figura en la caja, en la etiqueta del vial y en los materiales mencionados a continuación. **No los use** después de la fecha de caducidad.

● **No use** el vial si:
- el medicamento está turbio, borroso o si ha cambiado de color.
- el medicamento contiene partículas.
- falta la tapa que cubre el tapón.

● Inspeccione los materiales para detectar daños. **No los use** si parecen dañados o han caído al suelo.

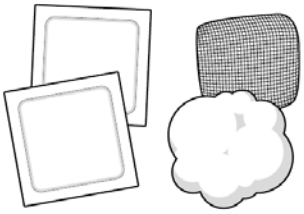
● Coloque los materiales en una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.

LA CAJA INCLUYE:

- **Vial con el medicamento**

- **Instrucciones de uso de HEMLIBRA**

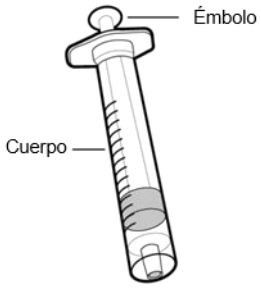
LA CAJA NO INCLUYE:



- **Toallitas con alcohol**

Nota: Si necesita usar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe usar una toallita con alcohol nueva para cada vial.

- **Gasa**
- **Algodón**



- **Jeringa**

Nota: Para inyectar hasta 1 ml, use una **jeringa de 1 ml.**
Para una inyección de entre 1 ml y 2 ml, use una **jeringa de 2 ml o 3 ml.**

- **Aguja de transferencia con filtro de 5 micrómetros de 18 G**

Nota: Si necesita usar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe usar una aguja de transferencia nueva para cada vial.
No use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento.

- **Aguja para inyección de 26 G con protector de seguridad**

No use la aguja para inyección para extraer el medicamento del vial.

- **Recipiente para objetos cortopunzantes**

Prepárese:

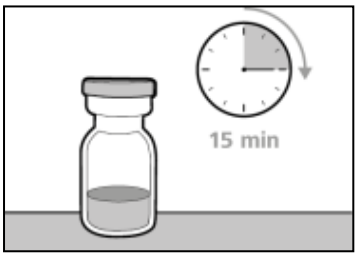


Figura A

- Antes de usarlo(s), deje el/los vial(es) unos 15 minutos sobre una superficie plana, limpia y protegida de la luz del sol directa para que se ponga(n) a temperatura ambiente.

- No intente calentar el vial de ninguna otra manera.

- **Lávese las manos** bien con agua y jabón.

Selección y preparación del lugar de inyección:

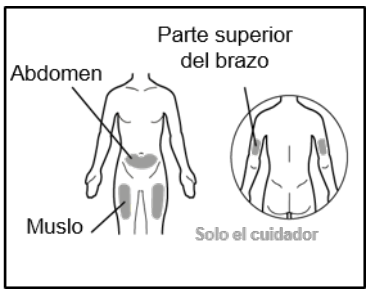


Figura B

- Limpie la zona del lugar de inyección escogido con una toallita con alcohol.

- Deje que la piel se seque unos 10 segundos. No toque, abanique, ni sople la zona limpia antes de la inyección.

Para la inyección, **puede usar:**

- El muslo (parte frontal y media).

- La zona del estómago (abdomen), excepto los 5 cm en torno al ombligo.

- La zona exterior de la parte superior del brazo (solo si el cuidador administra la inyección).

- Debe usar un lugar de inyección diferente cada vez que aplica una inyección, al menos a 2,5 cm de distancia del que usó en la inyección anterior.

- No inyecte en zonas que podrían estar irritadas por un cinturón o faja. No inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o zonas en las que la piel está sensible, enrojecida, endurecida o dañada.

Preparación de la jeringa para la inyección:

- No toque las agujas descubiertas ni las deje en una superficie una vez retirada la tapa.

- Cuando haya llenado la jeringa con el medicamento, debe usarla inmediatamente.

- Una vez retirada la tapa de la aguja para inyección, el medicamento debe inyectarse bajo la piel en el plazo de 5 minutos. No use la jeringa si la aguja toca alguna superficie.

- **Deseche los viales, agujas, tapas de viales/agujas para inyección y jeringas utilizadas en un**

recipiente para objetos cortopunzantes.

Información importante después de la inyección:

- No frote el lugar de inyección después de la inyección.

- **Si observa gotas de sangre en el lugar de inyección, puede presionarlo con un algodón o gasa estériles durante al menos 10 segundos hasta que pare la hemorragia.**

- Si tiene un hematoma (una pequeña hemorragia bajo la piel), también puede aplicar hielo con una ligera presión. Si la hemorragia no se detiene, póngase en contacto con un profesional sanitario.

Eliminación del medicamento y de los materiales:

Importante: Mantenga siempre el recipiente para objetos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

- Elimine las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes inmediatamente después de su uso. No deseche agujas ni jeringas sueltas en la basura doméstica.

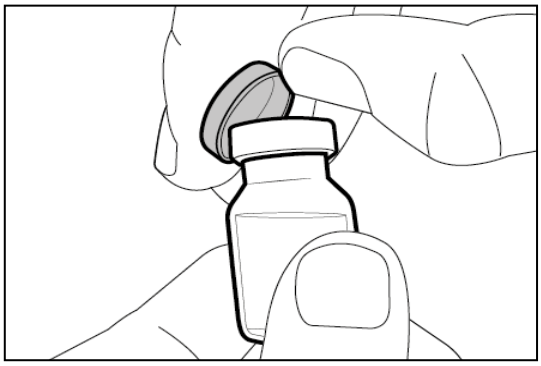
- Si no dispone de recipiente para objetos cortopunzantes, puede usar un recipiente para basura doméstica que:
  - esté hecho de plástico reforzado.
  - pueda cerrarse con una tapa ajustada y resistente a los pinchazos que no deje salir los objetos cortopunzantes.
  - se mantenga en posición vertical y estable durante su uso.
  - sea a prueba de fugas.
  - indique correctamente en la etiqueta que contiene residuos peligrosos.

- Cuando el recipiente para objetos cortopunzantes esté casi lleno, deberá seguir las directrices locales sobre la manera correcta de eliminarlo.

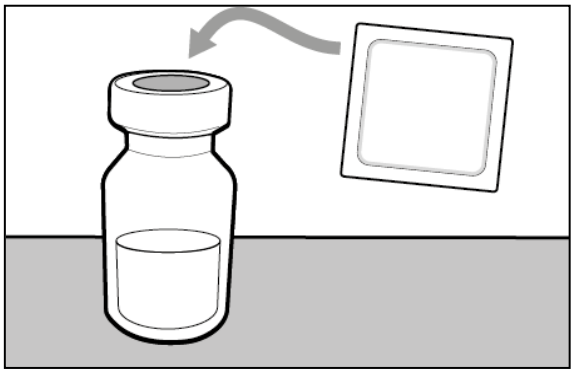
- No deseche ningún recipiente para objetos cortopunzantes utilizado en la basura doméstica a menos que las directrices locales lo permitan. No recicle su recipiente para objetos cortopunzantes.

1. PREPARACIÓN

Paso 1. Retire la tapa del vial y limpie la parte superior

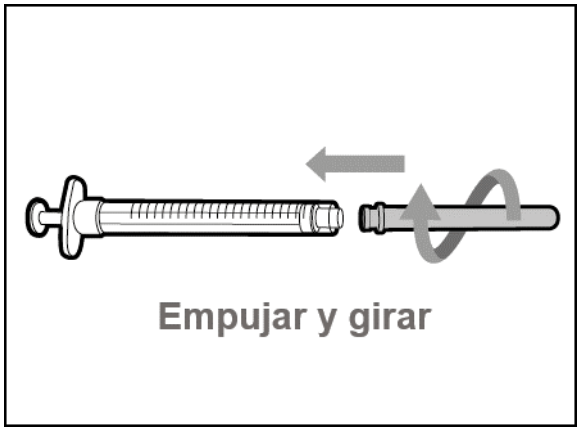


- Quite la tapa del/de los vial(es).
- Deseche la/las tapa(s) en el recipiente para objetos cortopunzantes.

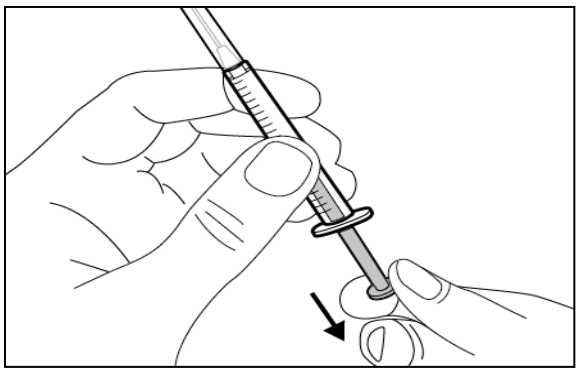


- Limpie la parte superior del tapón del/de los vial(es) con una toallita con alcohol.

Paso 2. Una la aguja de transferencia con filtro a la jeringa

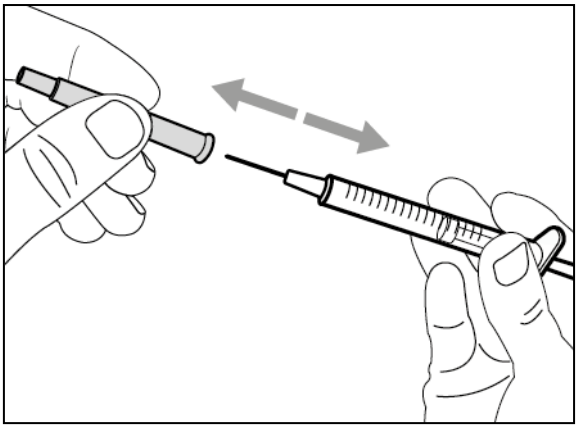


- **Empuje y gire la aguja de transferencia con filtro en el sentido de las agujas del reloj** sobre la jeringa hasta que esté perfectamente sujeta.



- Poco a poco, tire del émbolo hacia atrás e introduzca en la jeringa la misma cantidad de aire que la dosis prescrita.

Paso 3. Quite la tapa de la aguja de transferencia

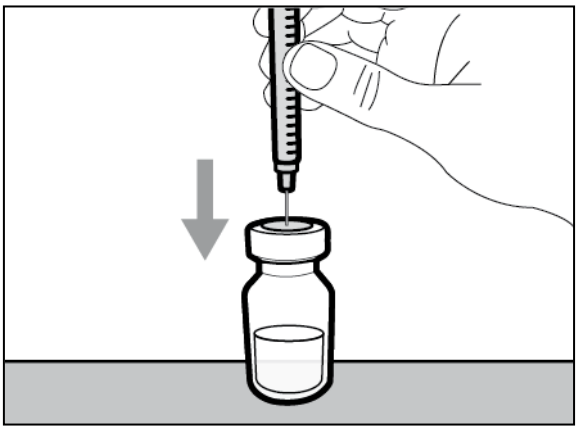


- Sujete el cuerpo de la jeringa con la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.

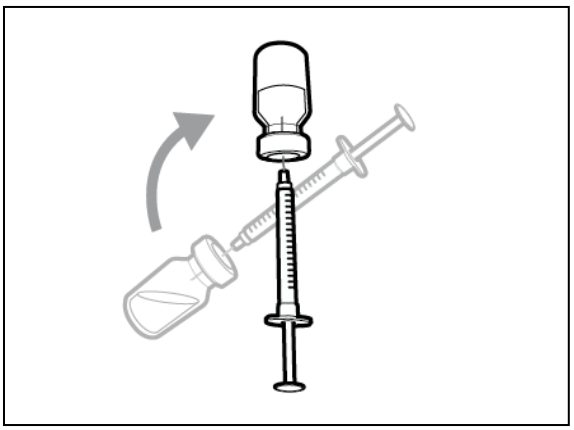
- Con cuidado, quite la tapa de la aguja de transferencia manteniéndola apartada de usted. **No deseche la tapa. Coloque la tapa de la aguja de transferencia hacia abajo en una superficie plana y limpia.** Tendrá que volver a tapar la aguja de transferencia después de trasladar el medicamento.

- **No toque** la punta de la aguja ni la coloque en ninguna superficie después de retirar la tapa de la aguja.

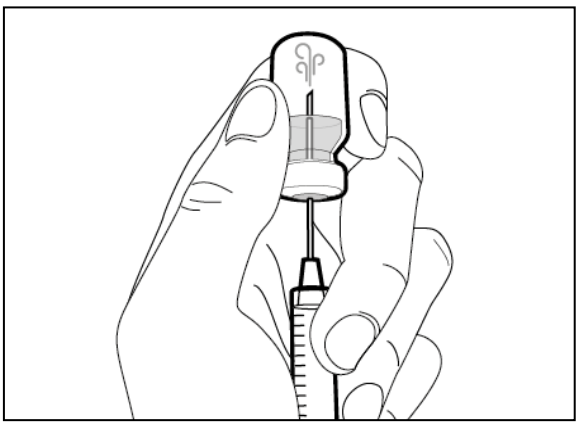
Paso 4. Inyecte aire en el vial



- Mantenga el vial sobre la superficie de trabajo plana e introduzca la aguja de transferencia y la jeringa justo en el **centro** del tapón del vial.



- Mantenga la aguja en el vial y póngalo boca abajo.

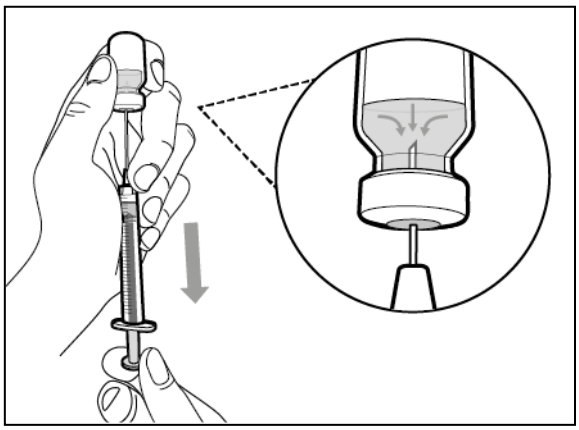


- Con la aguja apuntando hacia arriba, empuje el émbolo para inyectar el aire de la jeringa **por encima del medicamento.**

- Sin cambiar de posición siga empujando el émbolo de la jeringa con el dedo.

- **No** inyecte aire en el medicamento, porque podría formar burbujas de aire o espuma en su interior.

Paso 5. Transfiera el medicamento a la jeringa



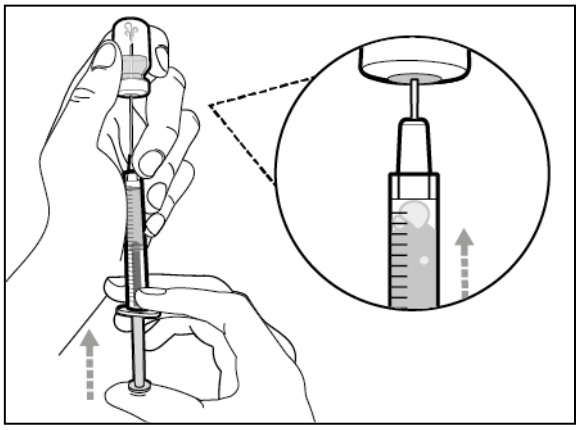
- Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede **dentro del medicamento.**

- **Lentamente,** haga retroceder el émbolo para prevenir burbujas/espuma de aire. Llenar la jeringa con más de la cantidad del medicamento necesario para la dosis prescrita.

- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

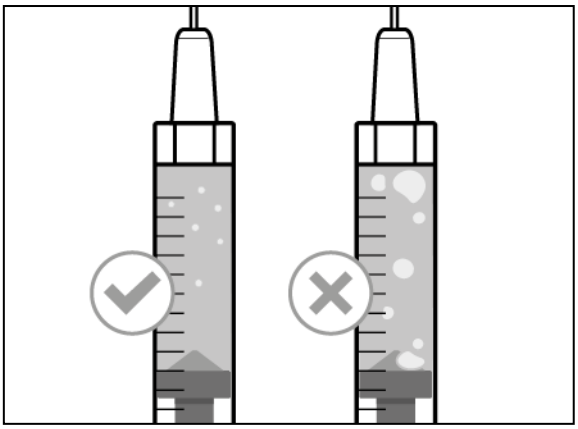
Importante: Si la dosis prescrita es superior a la cantidad de medicamento del vial, **extraiga todo el medicamento** y consulte ahora la sección "**Combinación de viales".**

Paso 6. Extraiga las burbujas de aire



- Mantenga la aguja en el vial y **compruebe que no hay burbujas de aire más grandes** en la jeringa**.** Una burbuja grande puede reducir la dosis recibida.

- **Extraiga las burbujas de aire más grandes** golpeando suavemente el cuerpo de la jeringa con los dedos hasta que las burbujas de aire suban a la parte superior de la jeringa. Mueva la punta de la aguja **por encima del medicamento** y empuje lentamente el émbolo hacia arriba para sacar las burbujas de aire de la jeringa.



- Si la cantidad de medicamento de la jeringa es ahora igual o inferior a la dosis prescrita, mueva la punta de la aguja al **interior del medicamento** y poco a poco **haga retroceder** el émbolo hasta tener **más** de la cantidad de medicamento necesaria para la **dosis prescrita.**

- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

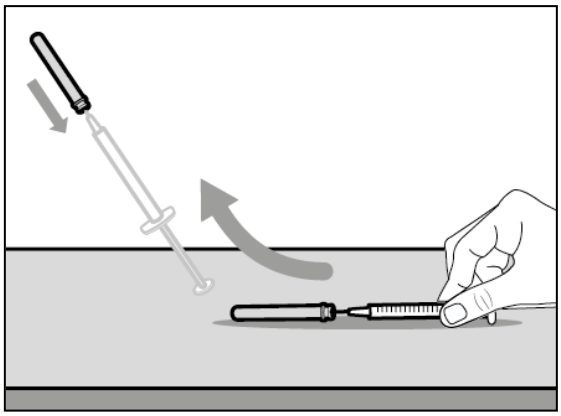
- Repita los pasos anteriores hasta haber eliminado las burbujas de aire más grandes.

Nota: Compruebe que tiene medicamento suficiente en la jeringa para completar la dosis antes de pasar al paso siguiente. Si no puede extraer todo el medicamento, invierta el vial boca arriba para llegar a la cantidad restante.

⚠**No** use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento, porque podría provocar dolor y sangrado.

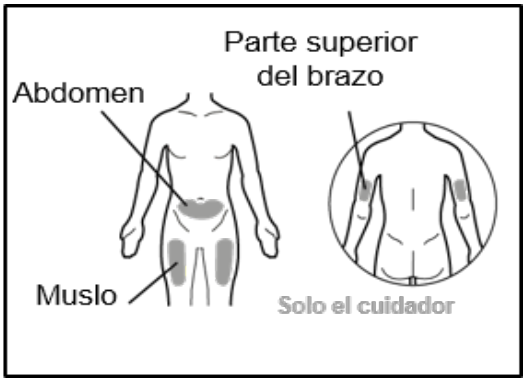
2. INYECCIÓN

Paso 7. Vuelva a poner la tapa de la aguja de transferencia



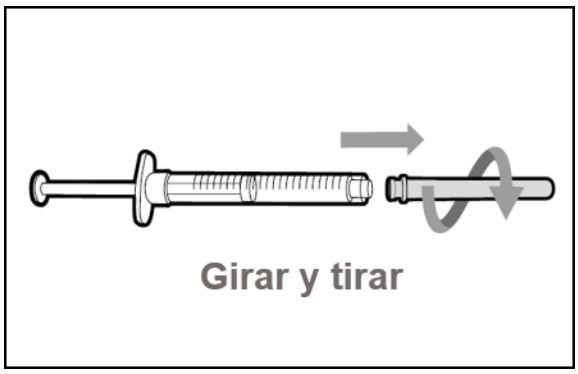
- Extraiga la jeringa y la aguja de transferencia del vial.
- **Usando una mano**, **introduzca** la aguja de transferencia en la tapa y **empuje hacia arriba** para tapar la aguja.
- Una vez tapada la aguja, empuje la tapa de la aguja de transferencia hacia la jeringa para sujetarla del todo con **una mano** a fin de evitar pincharse accidentalmente con la aguja.

Paso 8. Limpie el lugar de inyección



- Seleccione y **limpie** el lugar de inyección con una toallita con alcohol.

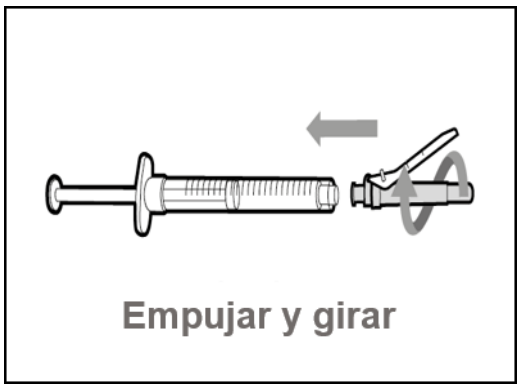
Paso 9. Extraiga la aguja de transferencia



- Extraiga la aguja de transferencia de la jeringa haciéndola girar en el sentido contrario al de las agujas del reloj y tirando de ella con suavidad.

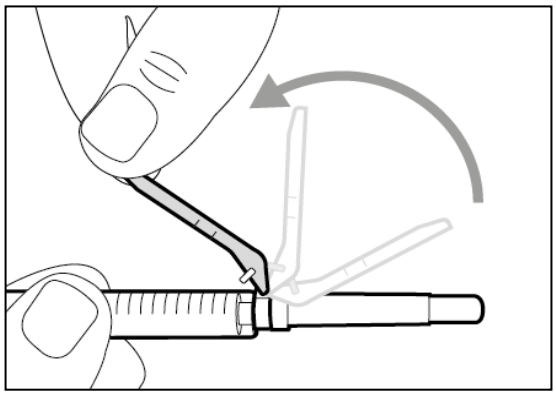
- Deseche la aguja de transferencia utilizada en un recipiente para objetos cortopunzantes.

Paso 10. Coloque la aguja para inyección en la jeringa



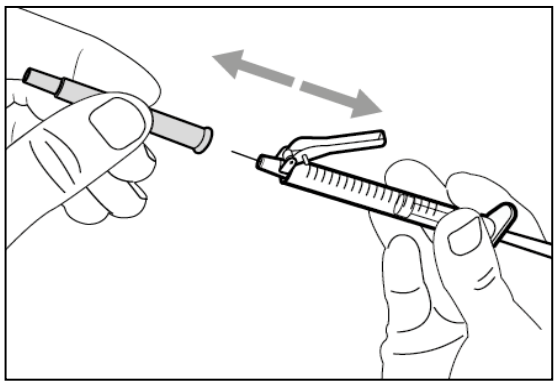
- Empuje y gire la aguja para inyección en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa hasta que esté perfectamente sujeta.

Paso 11. Quite el protector de seguridad



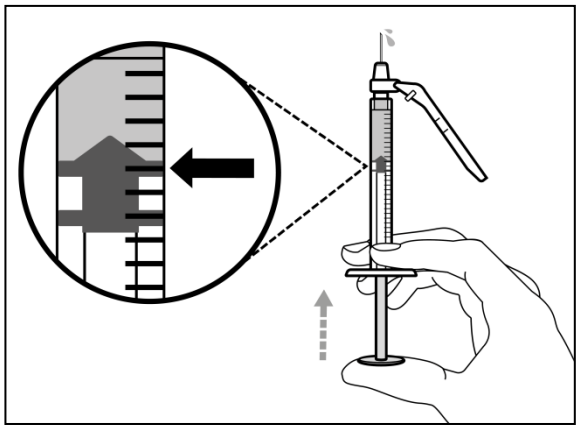
- Quite el protector de seguridad de la aguja desplazándolo **hacia** el cuerpo de la jeringa.

Paso 12. Destape la aguja para inyección



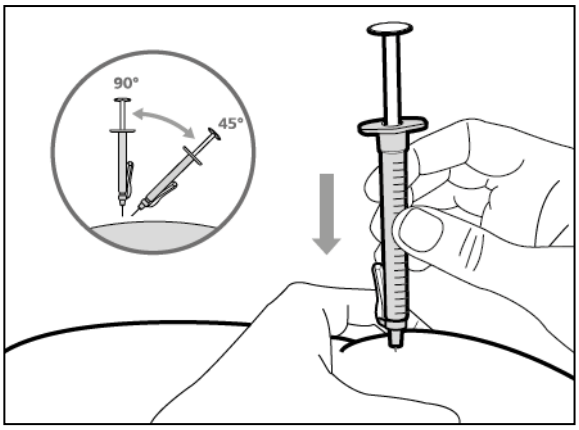
- **Con cuidado**, tire directamente de la tapa de la aguja para inyección apartándola de la jeringa.
- Deseche la tapa en un recipiente para objetos cortopunzantes.
- **No toque** la punta de la aguja ni permita que toque ninguna superficie.
- Después de retirada la tapa de la aguja para inyección, el medicamento de la jeringa debe inyectarse en el plazo de 5 minutos.

Paso 13. Ajuste el émbolo según la dosis prescrita



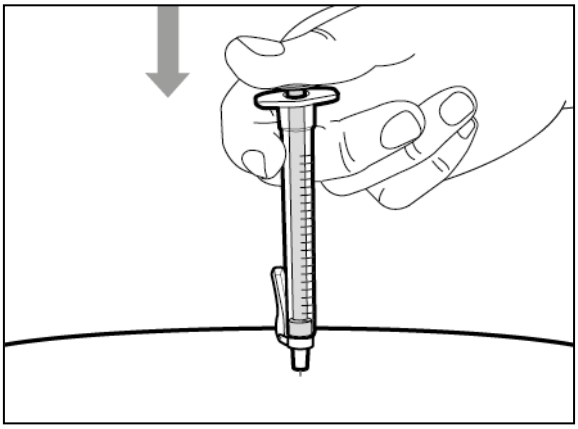
- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y empuje lentamente el émbolo hasta la dosis prescrita.
- **Compruebe su dosis**, asegúrese de que el borde superior del émbolo está alineado con la marca de la jeringa correspondiente a la dosis prescrita.

Paso 14. Inyección subcutánea (bajo la piel)



- Pellizque el lugar de inyección seleccionado e introduzca completamente la aguja en un ángulo de **entre 45º y 90º** con un movimiento rápido y firme. **No** sujete ni empuje el émbolo mientras introduce la aguja.
- Mantenga la posición de la jeringa y suelte el lugar de inyección seleccionado.

Paso 15. Inyecte el medicamento

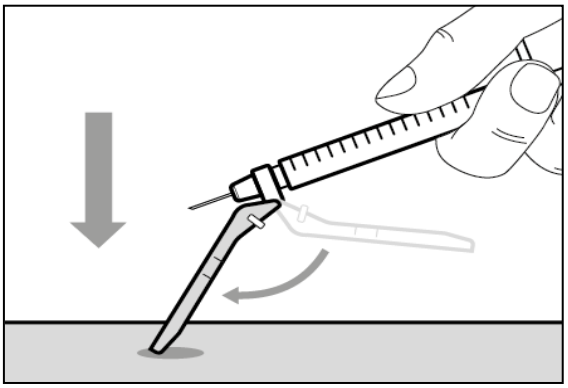


- Poco a poco, inyecte todo el medicamento presionando el émbolo con suavidad hasta que llegue al final.

- Saque la aguja y la jeringa del lugar de inyección en el mismo ángulo en que los introdujo.

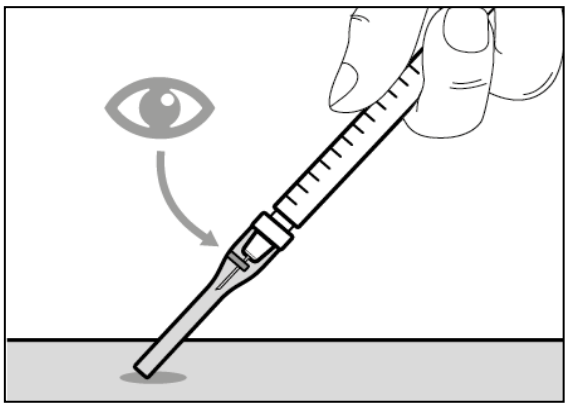
3. ELIMINACIÓN DE LA JERINGA Y AGUJA

Paso 16. Tape la aguja con el protector de seguridad



- Desplace el protector de seguridad hacia adelante 90º, alejándolo del cuerpo de la jeringa.

- **Sujetando la jeringa con una mano**, **presione el protector de seguridad hacia abajo** contra una superficie plana con un movimiento firme y rápido hasta oír un “clic”.

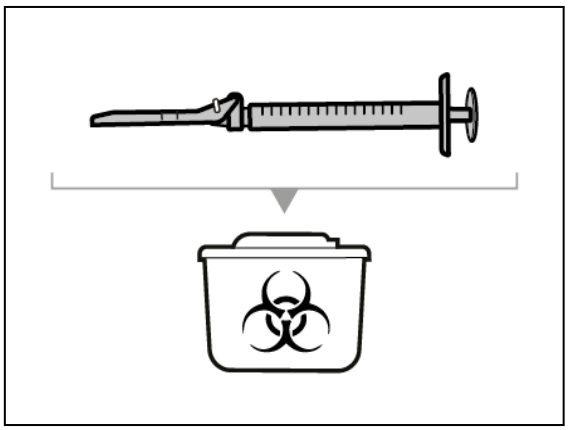


- Si no oye el clic, compruebe que la aguja esté completamente tapada por el protector de seguridad.

- Mantenga los dedos detrás del protector de seguridad y lejos de la aguja en todo momento.

- **No** separe la aguja para inyección

Paso 17. Deseche la jeringa y la aguja.



- Elimine las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes inmediatamente después de su uso. Para obtener más información, consulte la sección “Eliminación del medicamento y los materiales”.

- **No** intente extraer la aguja para inyección utilizada de la jeringa.

- **No vuelva a tapar** la aguja para inyección con la tapa.

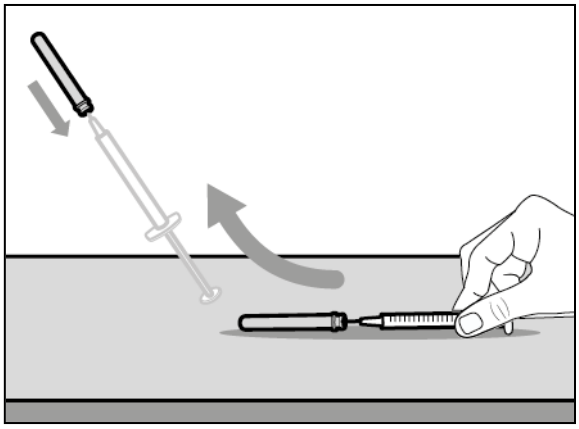
- **Importante:** Mantenga siempre el recipiente para objetos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

- Deseche cualquier tapa(s), vial(es), agujas y jeringas en el recipiente para objetos cortopunzantes.

Combinación de viales

Si necesita usar más de 1 vial para llegar a la dosis prescrita, siga estos pasos después de extraer el medicamento del primer vial:

Paso A. Vuelva a poner la tapa de la aguja de transferencia

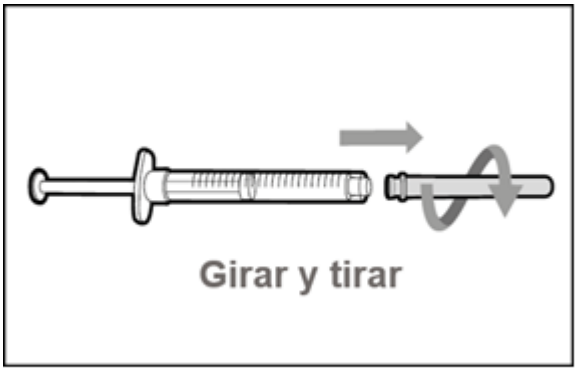


- Extraiga la jeringa y la aguja de transferencia del primer vial.

- **Usando una mano,** introduzca la aguja de transferencia en la tapa y **empuje hacia arriba** para tapar la aguja.

- Una vez tapada la aguja, empuje la tapa de la aguja de transferencia hacia la jeringa para sujetarla del todo con **una mano** a fin de evitar pincharse accidentalmente con la aguja.

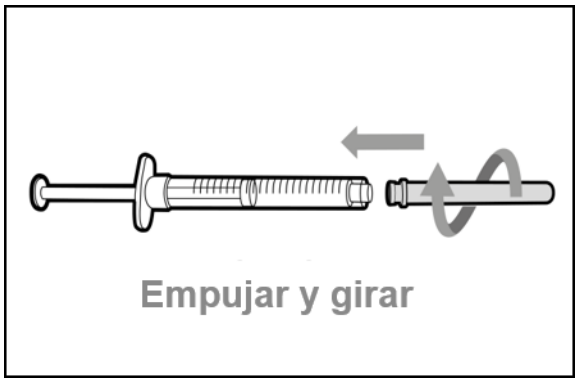
Paso B. Extraiga la aguja de transferencia



- Extraiga la aguja de transferencia de la jeringa haciéndola girar en el sentido contrario al de las agujas del reloj y tirando de ella con suavidad.

- Deseche la aguja de transferencia utilizada en un recipiente para objetos cortopunzantes.

Paso C. Coloque una aguja de transferencia con filtro nueva en la jeringa

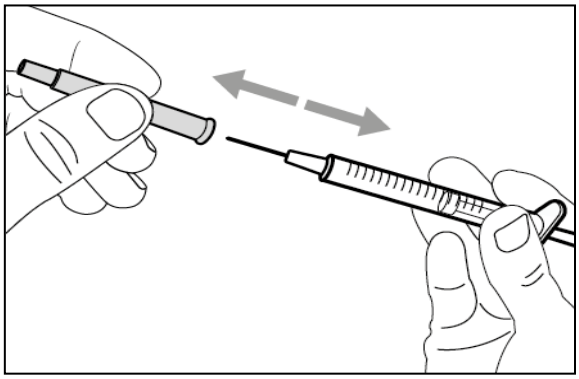


Nota: Debe usar una aguja de transferencia con filtro nueva cada vez que extraiga medicamento de un nuevo vial.

- Empuje y gire una **nueva** aguja de transferencia en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa hasta que esté perfectamente sujeta.

- Poco a poco, haga retroceder el émbolo e introduzca un poco de aire en la jeringa.

Paso D. Quite la tapa de la aguja de transferencia

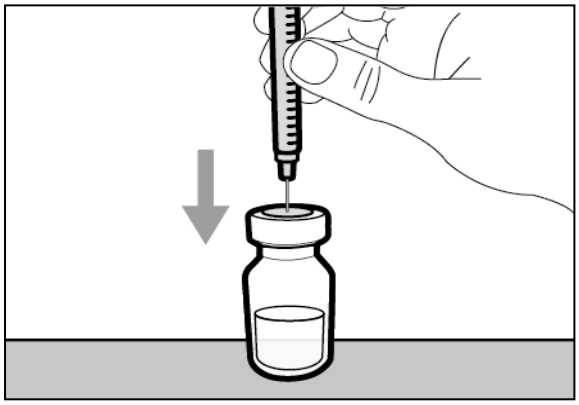


- Sujete el cuerpo de la jeringa con la tapa de la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.

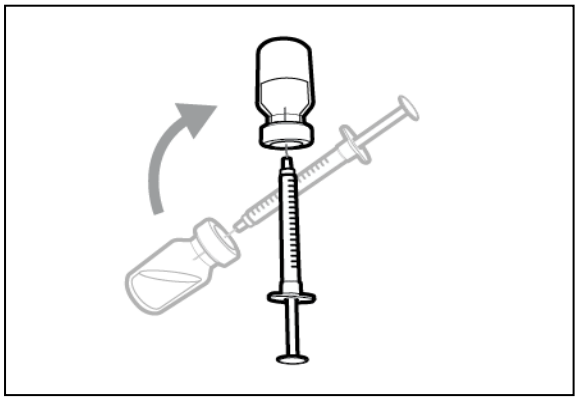
- Con cuidado, quite la tapa de la aguja de transferencia manteniéndola apartada de usted. **No deseche la tapa.**

- **No toque** la punta de la aguja.

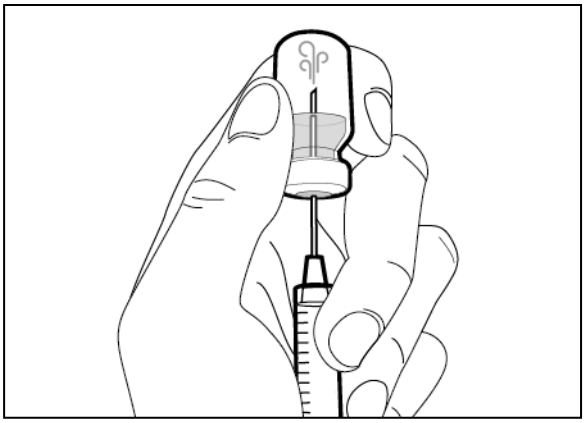
Paso E. Inyecte aire en el vial



- Con el nuevo vial sobre la superficie de trabajo plana, introduzca la nueva aguja de transferencia y la jeringa justo en el **centro** del tapón del vial.



- Mantenga la aguja de transferencia en el vial y póngalo boca abajo.

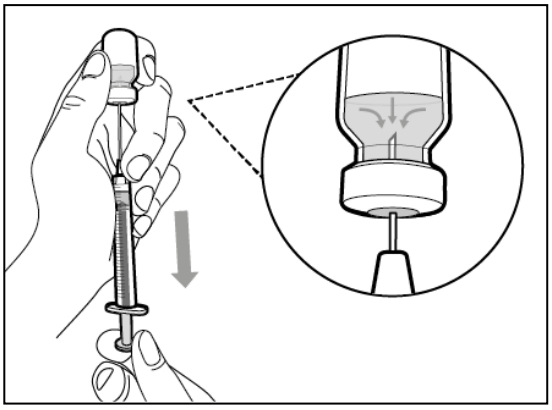


- Con la aguja apuntado hacia arriba, inyecte el aire de la jeringa **por encima del medicamento.**

- Mantenga su dedo presionando sobre el émbolo en la misma posición.

- **No** inyecte aire en el medicamento, porque podría formar burbujas de aire o espuma en su interior.

Paso F. Transfiera el medicamento a la jeringa



- Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede **dentro del medicamento**.
- **Lentamente,** haga retroceder el émbolo para prevenir burbujas/espuma de aire. Llenar el cuerpo de la jeringa más de la cantidad del medicamento necesario para la dosis prescrita.
- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

Nota: Compruebe que tiene medicamento suficiente en la jeringa para completar la dosis antes de pasar a los pasos siguientes. Si no puede extraer todo el fármaco, invierta el vial boca arriba para llegar a la cantidad restante

⚠ **No** use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento, porque podría provocar daños como dolor y hemorragia.

Repita los pasos A-F con cada vial adicional hasta tener más de la dosis prescrita. Cuando haya terminado, mantenga la aguja de transferencia insertada en el vial y vuelva al paso 6. Continúe con los pasos restantes.

Prospecto: información para el usuario

Hemlibra 150 mg/ml solución inyectable

emicizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información importante sobre seguridad que necesita conocer. Conserve esta tarjeta consigo.

Contenido del prospecto

1. Qué es Hemlibra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hemlibra
3. Cómo usar Hemlibra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hemlibra
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hemlibra y para qué se utiliza

Qué es Hemlibra

Hemlibra contiene el principio activo “emicizumab”. Este pertenece a un grupo de medicamentos llamados “anticuerpos monoclonales”. Los anticuerpos monoclonales son un tipo de proteína que reconoce y se une a una diana en el organismo.

Para qué se utiliza Hemlibra

Hemlibra es un medicamento que puede usarse para tratar a los pacientes de todas las edades con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII):

- que han desarrollado inhibidores del factor VIII
- que no han desarrollado inhibidores del factor VIII con:
  - enfermedad grave (el nivel de factor VIII en sangre es menor de 1%)
  - enfermedad moderada (el nivel de factor VIII en sangre es del 1% al 5%) con fenotipo de sangrado grave.

La hemofilia A es una condición hereditaria causada por la falta de factor VIII, una sustancia esencial necesaria para que la sangre forme coágulos y para detener cualquier sangrado.

El medicamento previene el sangrado o reduce los episodios de sangrado en personas con esta condición.

Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar inhibidores del factor VIII (anticuerpos frente a factor VIII) impidiendo que el factor VIII de sustitución funcione.

Cómo funciona Hemlibra

Hemlibra restaura la función de factor VIII activado que falta necesaria para una coagulación efectiva de la sangre. Su estructura es diferente del factor VIII, por tanto Hemlibra no se ve afectado por los inhibidores del factor VIII.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hemlibra

No use Hemlibra

- si es alérgico a emicizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Hemlibra.

Advertencias y precauciones

Antes de empezar a usar Hemlibra, es muy importante que consulte a su médico sobre el uso de los "agentes bypass" (medicamentos que ayudan a la coagulación de la sangre, pero funcionan de manera diferente al factor VIII). **Esto se debe a que puede necesitar cambiar el tratamiento con agentes bypass mientras recibe Hemlibra**. Son ejemplos de agentes bypass el concentrado de complejo de protrombina activada (CCPa) y el FVIIa recombinante (rFVIIa). Pueden ocurrir efectos adversos graves y potencialmente mortales cuando se usa CCPa en pacientes que también reciben Hemlibra:

Efectos adversos potencialmente graves del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra.

- **Destrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica)**
  - Se trata de una afección grave y potencialmente mortal.
  - Cuando una persona presenta esta afección, el recubrimiento de los vasos sanguíneos puede sufrir daños y pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. En algunos casos, esto puede provocar daños en los riñones u otros órganos.
  - Debe tener precaución si está en alto riesgo de tener esta afección (ha tenido esta afección en el pasado, o un miembro de su familia lo ha padecido), o si está tomando medicamentos que puedan aumentar el riesgo de desarrollar esta afección, como ciclosporina, quinina, y tacrolimus.
  - Es importante conocer los síntomas de la microangiopatía trombótica por si desarrolla la afección (ver sección 4, "Posibles efectos adversos" para consultar una lista de los síntomas).

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte al médico inmediatamente si usted o su cuidador notan algún síntoma de microangiopatía trombótica.

- **Coágulos de sangre (tromboembolismo)**
  - En casos infrecuentes, un coágulo de sangre puede formarse dentro de los vasos sanguíneos y bloquearlos, y podría resultar potencialmente mortal.
  - Es importante conocer los síntomas de tales coágulos internos de la sangre por si se forman (ver sección 4, "Posibles efectos adversos" para consultar una lista de los síntomas).

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte al médico inmediatamente si usted o su cuidador notan algún síntoma de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.

Otra información importante sobre Hemlibra

- **Formación de anticuerpos (inmunogenicidad)**

  - Puede notar que su sangrado no está siendo controlado con la dosis prescrita de este medicamento. Esto puede deberse al desarrollo de anticuerpos frente a este medicamento.

Hable con el médico inmediatamente si usted o su cuidador nota un incremento en los sangrados. Su médico puede decidir cambiar el tratamiento si este medicamento deja de funcionar para usted.

Niños menores de 1 año de edad

En los niños menores de 1 año de edad el sistema sanguíneo aún se está desarrollando. Si su niño es menor de un año, su médico podría prescribirle Hemlibra solamente después de haber valorado cuidadosamente los beneficios esperados y los riesgos de usar Hemlibra.

Otros medicamentos y Hemlibra

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Uso de un agente bypass mientras recibe Hemlibra
  - **Antes de empezar a usar Hemlibra, consulte a su médico y siga atentamente sus instrucciones acerca de cuándo usar un agente bypass y la dosis y pauta que debe seguir**. Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de la sangre. Por tanto, la dosis del agente bypass necesario podría ser inferior a la dosis que usaba antes de iniciar Hemlibra.
  - Use CCPa **sólo si** no puede usar otro tratamiento. Si hace falta CCPa, consulte a su médico si cree que necesita más de 50 unidades/kg de CCPa en total. Para hallar más información sobre el uso de CCPa mientras recibe Hemlibra, ver sección 2: Efectos adversos potencialmente graves del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra.
  - A pesar de la limitada experiencia con la administración concomitante de anti-fibrinolíticos con CCPa o rFVIIa en pacientes tratados con Hemlibra, debe saber que podrían presentarse episodios trombóticos usando anti-fibrinolíticos administrados intravenosamente en combinación con CCPa o rFVIIa.

Pruebas analíticas

Consulte a su médico si utiliza Hemlibra antes de hacerse análisis para medir la capacidad de coagulación de la sangre. Esto se debe a que la presencia de Hemlibra en la sangre podría interferir en algunas de estas pruebas de laboratorio y dar resultados inexactos.

Embarazo y lactancia

- Debe usar un método de control de la natalidad (anticonceptivo) eficaz durante el tratamiento con Hemlibra y durante los 6 meses posteriores a la última inyección de Hemlibra.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. El médico sopesará el beneficio de que usted tome Hemlibra frente al riesgo para su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que este medicamento afecte a su capacidad de conducir o usar máquinas.

3. Cómo usar Hemlibra

Hemlibra se suministra en viales no reutilizables en forma de solución lista para usar que no es necesario diluir.

Un médico cualificado para tratar a pacientes con hemofilia le enseñará a usar el tratamiento con Hemlibra. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Mantener un registro

Cada vez que use Hemlibra, anote el nombre y el número de lote del medicamento.

Cuánto Hemlibra usar

La dosis de Hemlibra depende de su peso y su médico calculará la cantidad (en mg) y la correspondiente cantidad de la solución de Hemlibra (en ml) que debe inyectarse:

- Régimen de dosis de carga, semanas 1-4: la dosis es de 3 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados una vez por semana.

- Régimen de dosis de mantenimiento, semana 5 y posteriores**:** la dosis es bien de 1,5 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados una vez por semana; 3 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados cada 2 semanas; o 6 miligramos por cada kilogramo de peso, inyectados cada 4 semanas.

La decisión de usar la dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/kg cada cuatro semanas, debe consultarla con su médico y, cuando corresponda, con su cuidador.

No deben combinarse concentraciones diferentes de Hemlibra (30 mg/ml y 150 mg/ml) en una sola inyección para llegar al volumen total a administrar.

En cada inyección no se debe administrar una cantidad superior a 2 ml de solución de Hemlibra.

Cómo se administra Hemlibra

Si usted o su cuidador administran una inyección de Hemlibra, debe leer atentamente y seguir las instrucciones que se dan en la sección 7, “Instrucciones de uso”.

- Hemlibra se administra en una inyección bajo la piel (vía subcutánea).
- El médico o enfermero le enseñarán a usted cómo inyectar Hemlibra.
- Una vez que usted haya recibido la formación, podrá inyectarse el medicamento en casa, solo o con ayuda de un cuidador.
- Para introducir correctamente la aguja bajo la piel, forme un pliegue de piel en el lugar de inyección limpio con la mano libre. Es importante formar el pliegue de piel para garantizar que inyecta debajo de la piel (en el tejido adiposo) y no a más profundidad (en el músculo). Una inyección en el músculo podría ser molesta.
- Prepare y administre la inyección en condiciones de limpieza y sin gérmenes mediante una técnica aséptica. El médico o enfermero le dará más información al respecto.

Dónde inyectar Hemlibra

- El médico le enseñará a usted en qué regiones del cuerpo es adecuado inyectar Hemlibra.
- Los lugares recomendados para aplicar la inyección son: la parte frontal de la cintura (el abdomen inferior), la parte superior externa del brazo o la parte frontal de los muslos. Use solamente lugares recomendados para la inyección.
- Para cada inyección, use un área diferente del cuerpo a la que usó la última vez.
- No administre las inyecciones en lugares en los que la piel esté enrojecida, amoratada, sensible, endurecida, ni en regiones con lunares o cicatrices.

- Cuando use Hemlibra, los otros medicamentos inyectados bajo la piel se deberán administrar en una región diferente.

Uso de jeringas y agujas

- Para extraer la solución Hemlibra del vial, introducirla en la jeringa e inyectarla bajo la piel hacen falta una jeringa, una aguja de transferencia con filtro de 5 micrómetros y una aguja para inyección.
- Las jeringas, agujas de transferencia con filtro y agujas de inyección no se incluyen en el envase. Para obtener más información, consulte en la sección 6 “Qué se necesita para la administración de Hemlibra que no está incluido en el envase”.
- Asegúrese de usar una aguja para inyección nueva para cada inyección y de desecharla después de un solo uso.
- Para una inyección de hasta 1 ml de solución Hemlibra debe usarse una jeringa de 1 ml.
- Para una inyección mayor de 1 ml y de hasta 2 ml de solución Hemlibra se debe usar una jeringa de 2-3 ml.

Uso en niños y adolescentes

Hemlibra puede usarse en niños y adolescentes de todas las edades.
- Un niño puede inyectarse el medicamento él mismo, siempre que el profesional sanitario y el progenitor o cuidador del niño estén de acuerdo. No se recomienda la auto-inyección en niños menores de 7 años.

Si usa más Hemlibra del que debe

Si usted usa más Hemlibra del que debe, informe a su médico inmediatamente. Esto se debe a que puede estar en riesgo de experimentar efectos adversos como coágulos de sangre. Siga exactamente las instrucciones de administración de Hemlibra indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Hemlibra

- Si olvida la inyección programada, inyecte la dosis olvidada lo antes posible antes del día de la siguiente dosis programada. A continuación, siga con las inyecciones programadas del medicamento. No inyecte dos dosis en el mismo día para compensar las dosis olvidadas.
- En caso de duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra

No interrumpa el tratamiento con Hemlibra sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento con Hemlibra, podría dejar de estar protegido contra los sangrados.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves del uso de CCPa mientras recibe Hemlibra

Deje de usar Hemlibra y CCPa y consulte al médico inmediatamente si usted o su cuidador notan alguno de los efectos adversos siguientes:

- **Destrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica):**
  - confusión, debilidad, hinchazón de brazos y piernas, amarilleamiento de la piel y los ojos, dolor difuso (abdominal) o la espalda, sensación de mareo (náuseas), estar con malestar (vómitos) u orinar menos de lo habitual: estos síntomas podrían ser signos de microangiopatía trombótica.
- **Coágulos de sangre (tromboembolismo):**
  - hinchazón, calor, dolor o enrojecimiento: estos síntomas podrían ser signos de la presencia de un coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel.
  - dolor de cabeza, adormecimiento del rostro, dolor o hinchazón en los ojos o problemas de su visión: estos síntomas podrían ser signos de la presencia de un coágulo de sangre en una vena detrás del ojo.
  - oscurecimiento de la piel: este síntoma podría ser signo de daños graves en el tejido de la piel.

Otros efectos adversos al usar Hemlibra

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- reacción en la zona en la que se aplica la inyección (enrojecimiento, picor, dolor)
- dolor de cabeza
- dolor de las articulaciones

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- fiebre
- dolores musculares
- diarrea
- erupción pruriginosa o ronchas (urticaria)
- erupción cutánea

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- destrucción de glóbulos rojos (microangiopatía trombótica)
- coágulo de sangre en una vena detrás del ojo (trombosis de seno cavernoso)
- daños graves en el tejido de la piel (necrosis cutánea)
- coágulo de sangre en una vena cerca de la superficie de la piel (tromboflebitis superficial)
- inflamación de la cara, lengua y/o garganta y/o dificultad para tragar, o ronchas, junto con dificultad para respirar, que son indicativos de un angioedema
- falta de efecto o respuesta disminuida al tratamiento

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Hemlibra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la caja y el vial después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC-8 ºC). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Una vez fuera de la nevera, los viales no abiertos pueden conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) durante un máximo de 7 días. Tras su conservación a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden volver a meterse en nevera. El tiempo total de conservación del medicamento a temperatura ambiente no debe superar los 7 días.

Deseche los viales que se hayan conservado a temperatura ambiente más de 7 días o se hayan expuesto a temperaturas superiores a 30 °C.

Una vez transferida la solución del vial a la jeringa, use Hemlibra de manera inmediata. No refrigere la solución en la jeringa.

Antes de usar el medicamento, compruebe que la solución no presenta partículas ni cambio de color. La solución debe ser entre incolora y ligeramente amarilla. No use este medicamento si observa que está turbio, si ha cambiado de color o si contiene partículas visibles.

Deseche correctamente la solución no utilizada. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Hemlibra

- El principio activo es emicizumab. Cada vial de Hemlibra contiene 60 mg (0,4 ml a una concentración de 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml a una concentración de 150 mg/ml), 150 mg (1 ml a una concentración de 150 mg/ml) o 300 mg (2 ml a una concentración de 150 mg/ml) de emicizumab.

- Los demás componentes son L-arginina, L-histidina, L-ácido aspártico, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Hemlibra y contenido del envase

Hemlibra es una solución inyectable. Es un líquido incoloro o ligeramente amarillento.

Cada envase de Hemlibra contiene 1 vial de vidrio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Qué se necesita para la administración de Hemlibra que no está incluido en el envase

Para extraer la solución Hemlibra del vial, introducirla en una jeringa e inyectarla bajo la piel se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja para inyección (ver sección 7, “Instrucciones de uso”).

Jeringas

- **Jeringa de 1 ml:** jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,01 ml **o**
- **Jeringa de 2-3 ml:** jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta Luer-lock, graduación de 0,1 ml.

Agujas

- **Aguja de transferencia con filtro:** acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 18 G, longitud de 35 mm (1½″), conteniendo un filtro de 5 micrómetros y preferentemente con punta semirroma **y**
- **Aguja para inyección:** acero inoxidable con conexión Luer-lock, calibre 26 G (rango aceptable: calibre 25-27), longitud preferible de 9 mm (3/8″) o como máximo 13 mm (½″), preferentemente con seguridad de la aguja.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. O.
Tel.: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/

7. Instrucciones de uso

Aguja de Transferencia con Filtro

(Para transferir HEMLIBRA del vial a la jeringa)

Instrucciones de uso
Hemlibra
Inyección
Vial(es) de Dosis Única(s)

Debe leer, entender y seguir las instrucciones de uso antes de inyectar Hemlibra. Su profesional sanitario debería enseñarle a preparar, medir e inyectar Hemlibra correctamente antes de que lo use por primera vez. En caso de duda, consulte a su profesional sanitario.

Información importante:

- No se inyecte a usted mismo ni a otra persona a menos que su profesional sanitario le haya enseñado a hacerlo.

- Compruebe que el nombre Hemlibra aparece en la caja y la etiqueta del vial.

- Antes de abrir el vial, lea la etiqueta del vial para comprobar que tiene el medicamento de la concentración correcta para administrar la dosis prescrita para usted. Puede que necesite usar más de 1 vial para administrar la dosis total correcta.

- Compruebe la fecha de caducidad que figura en la caja y la etiqueta del vial. No lo use después de la fecha de caducidad.

- **Solo use el vial una vez.** Una vez inyectada la dosis, deseche el resto de la solución de Hemlibra que quede en el vial. No guarde el medicamento no utilizado en el vial para usarlo posteriormente.

- **Solo use las jeringas, agujas de transferencia y agujas para inyección que le prescriba su profesional sanitario.**

- **Solo use las jeringas, agujas de transferencia y agujas para inyección una única vez. Deseche las jeringas y agujas utilizadas.**

- Si la dosis prescrita es superior a 2 ml, tendrá que administrar más de una inyección subcutánea de Hemlibra; póngase en contacto con su profesional sanitario para conocer las instrucciones de inyección adecuadas.

- Debe inyectar Hemlibra solamente bajo la piel.

Conservación de los viales de Hemlibra, agujas y jeringas:

- Conserve el vial en la caja original para proteger el medicamento de la luz.

● Mantenga los viales, agujas y jeringas fuera de la vista y el alcance de los niños. Conserve el vial en nevera.

● **No** congelar.

● **No** agite el vial.

● Saque el vial de la nevera 15 minutos antes de usarlo y deje que alcance la temperatura ambiente (por debajo de 30 ºC) antes de preparar una inyección.

● Una vez fuera de la nevera, el vial sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente durante un máximo de 7 días. Tras su conservación a temperatura ambiente, los viales sin abrir pueden volver a meterse en nevera. El tiempo total de conservación fuera de nevera y a temperatura ambiente no debe superar los 7 días.

● Deseche los viales que se hayan mantenido a temperatura ambiente durante más de 7 días o hayan estado a temperatura por encima de 30 ºC.

● Conserve secas la aguja de transferencia, la aguja para inyección y la jeringa.

Inspección del medicamento y los materiales:

● Reúna todos los materiales mencionados a continuación para preparar y administrar la inyección.

● **Compruebe** la fecha de caducidad que figura en la caja, en la etiqueta del vial y en los materiales mencionados a continuación. **No los use** después de la fecha de caducidad.

● **No use** el vial si:
- el medicamento está turbio, borroso o si ha cambiado de color.
- el medicamento contiene partículas.
- falta la tapa que cubre el tapón.

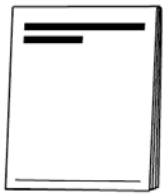
● Inspeccione los materiales para detectar daños. **No los use** si parecen dañados o han caído al suelo.

● Coloque los materiales en una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.

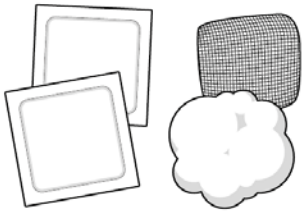
LA CAJA INCLUYE:

- **Vial con el medicamento**

LA CAJA NO INCLUYE:



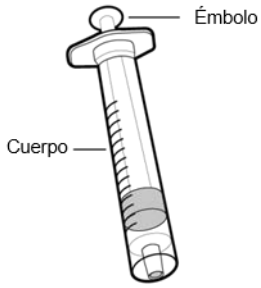
- **Instrucciones de uso de HEMLIBRA**



- **Toallitas con alcohol**

Nota: Si necesita usar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe usar una toallita con alcohol nueva para cada vial.

- **Gasa**
- **Algodón**

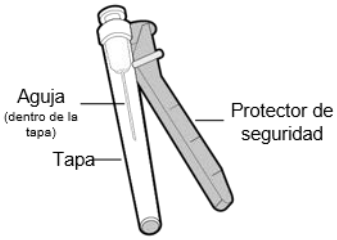


- **Jeringa**

Nota: Para inyectar hasta 1 ml, use una **jeringa de 1 ml.**
Para una inyección de entre 1 ml y 2 ml, use una **jeringa de 2 ml o 3 ml.**

- **Aguja de transferencia con filtro de 5 micrómetros de 18 G**

Nota: Si necesita usar más de 1 vial para inyectar la dosis prescrita, debe usar una aguja de transferencia nueva para cada vial.
No use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento.



- **Aguja para inyección de 26 G con protector de seguridad**

No use la aguja para inyección para extraer el medicamento del vial.

- **Recipiente para objetos cortopunzantes**

Prepárese:

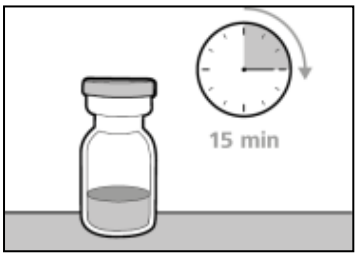


Figura A

- Antes de usarlo(s), deje el/los vial(es) unos 15 minutos sobre una superficie plana, limpia y protegida de la luz del sol directa para que se ponga(n) a temperatura ambiente.

- No intente calentar el vial de ninguna otra manera.

- **Lávese las manos** bien con agua y jabón.

Selección y preparación del lugar de inyección:

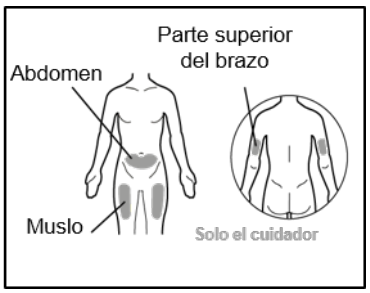


Figura B

- Limpie la zona del lugar de inyección escogido con una toallita con alcohol.

- Deje que la piel se seque unos 10 segundos. No toque, abanique, ni sople la zona limpia antes de la inyección.

Para la inyección, **puede usar:**

- El muslo (parte frontal y media).

- La zona del estómago (abdomen), excepto los 5 cm en torno al ombligo.

- La zona exterior de la parte superior del brazo (solo si el cuidador administra la inyección).

- Debe usar un lugar de inyección diferente cada vez que aplica una inyección, al menos a 2,5 cm de distancia del que usó en la inyección anterior.

- No inyecte en zonas que podrían estar irritadas por un cinturón o faja. No inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o zonas en las que la piel está sensible, enrojecida, endurecida o dañada.

Preparación de la jeringa para la inyección:

- No toque las agujas descubiertas ni las deje en una superficie una vez retirada la tapa.

- Cuando haya llenado la jeringa con el medicamento, debe usarla inmediatamente.

- Una vez retirada la tapa de la aguja para inyección, el medicamento debe inyectarse bajo la piel en el plazo de 5 minutos. No use la jeringa si la aguja toca alguna superficie.

- **Deseche los viales, agujas, tapas de viales/agujas para inyección y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes.**

Información importante después de la inyección:

- No frote el lugar de inyección después de la inyección.

- **Si observa gotas de sangre en el lugar de inyección, puede presionarlo con un algodón o gasa estériles durante al menos 10 segundos hasta que pare la hemorragia.**

- Si tiene un hematoma (una pequeña hemorragia bajo la piel), también puede aplicar hielo con una ligera presión. Si la hemorragia no se detiene, póngase en contacto con un profesional sanitario.

Eliminación del medicamento y de los materiales:

Importante: Mantenga siempre el recipiente para objetos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

- Elimine las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes inmediatamente después de su uso. No deseche agujas ni jeringas sueltas en la basura doméstica.

- Si no dispone de recipiente para objetos cortopunzantes, puede usar un recipiente para basura doméstica que:
  - esté hecho de plástico reforzado.
  - pueda cerrarse con una tapa ajustada y resistente a los pinchazos que no deje salir los objetos cortopunzantes.
  - se mantenga en posición vertical y estable durante su uso.
  - sea a prueba de fugas.
  - indique correctamente en la etiqueta que contiene residuos peligrosos.

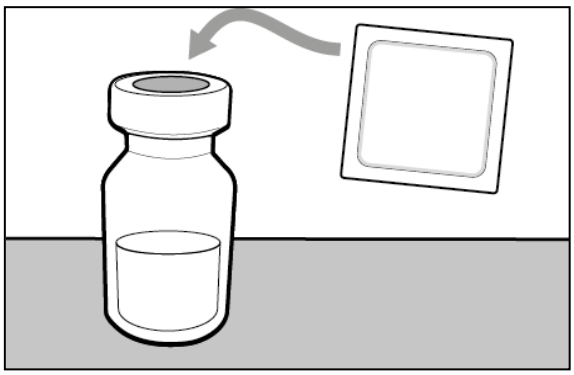
- Cuando el recipiente para objetos cortopunzantes esté casi lleno, deberá seguir las directrices locales sobre la manera correcta de eliminarlo.

- No deseche ningún recipiente para objetos cortopunzantes utilizado en la basura doméstica a menos que las directrices locales lo permitan. No recicle su recipiente para objetos cortopunzantes.

4. PREPARACIÓN

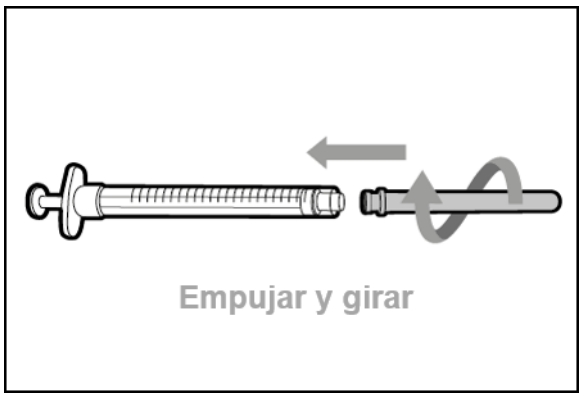
Paso 1. Retire la tapa del vial y limpie la parte superior

- Quite la tapa del/de los vial(es).
- Deseche la/las tapa(s) en el recipiente para objetos cortopunzantes.

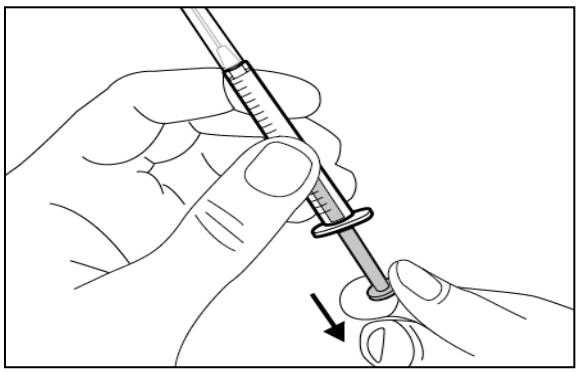


- Limpie la parte superior del tapón del/de los vial(es) con una toallita con alcohol.

Paso 2. Una la aguja de transferencia con filtro a la jeringa

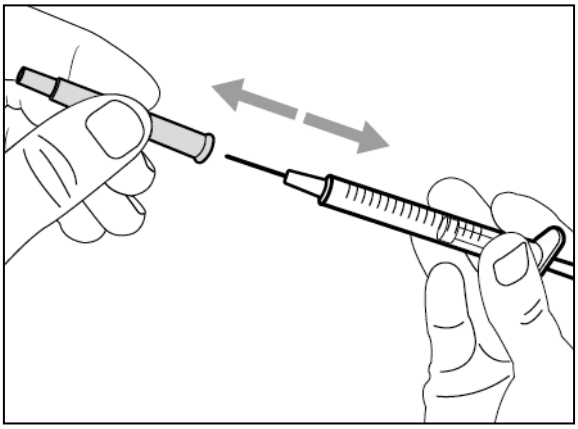


- **Empuje y gire la aguja de transferencia con filtro en el sentido de las agujas del reloj** sobre la jeringa hasta que esté perfectamente sujeta.



- Poco a poco, tire del émbolo hacia atrás e introduzca en la jeringa la misma cantidad de aire que la dosis prescrita.

Paso 3. Quite la tapa de la aguja de transferencia

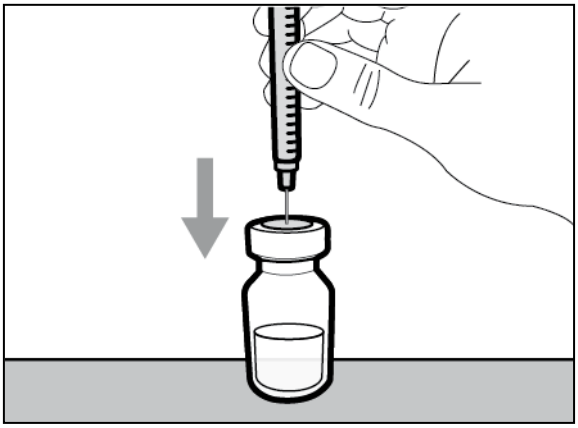


- Sujete el cuerpo de la jeringa con la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.

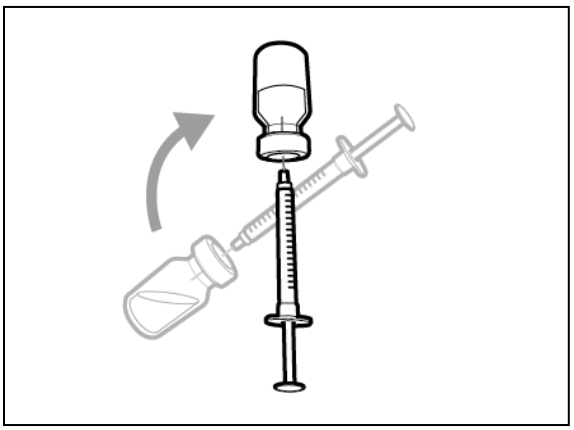
- Con cuidado, quite la tapa de la aguja de transferencia manteniéndola apartada de usted. **No deseche la tapa. Coloque la tapa de la aguja de transferencia hacia abajo en una superficie plana y limpia.** Tendrá que volver a tapar la aguja de transferencia después de trasladar el medicamento.

- **No toque** la punta de la aguja ni la coloque en ninguna superficie después de retirar la tapa de la aguja.

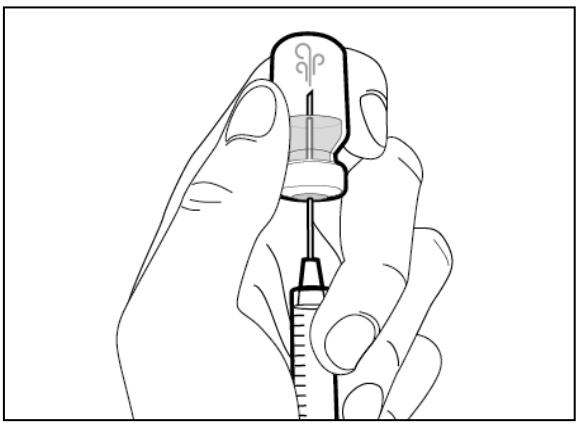
Paso 4. Inyecte aire en el vial



- Mantenga el vial sobre la superficie de trabajo plana e introduzca la aguja de transferencia y la jeringa justo en el **centro** del tapón del vial.



- Mantenga la aguja en el vial y póngalo boca abajo.

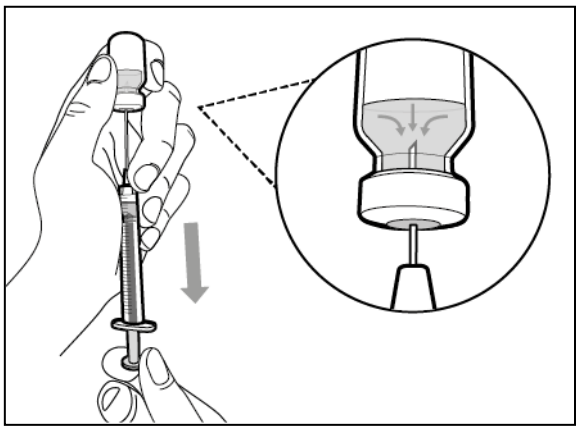


- Con la aguja apuntando hacia arriba, empuje el émbolo para inyectar el aire de la jeringa **por encima del medicamento.**

- Sin cambiar de posición siga empujando el émbolo de la jeringa con el dedo.

- **No** inyecte aire en el medicamento, porque podría formar burbujas de aire o espuma en su interior.

Paso 5. Transfiera el medicamento a la jeringa



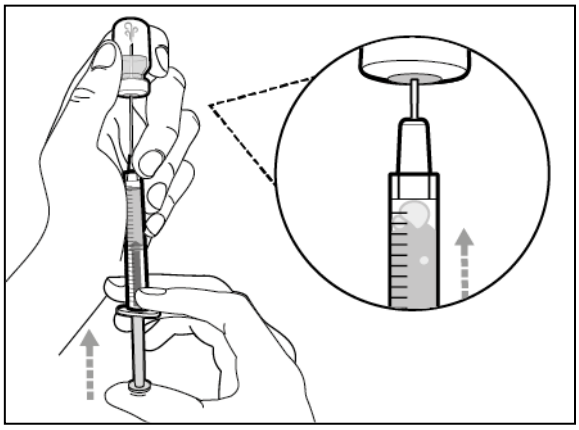
- Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede **dentro del medicamento.**

- **Lentamente,** haga retroceder el émbolo para prevenir burbujas/espuma de aire. Llenar la jeringa con más de la cantidad del medicamento necesario para la dosis prescrita.

- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

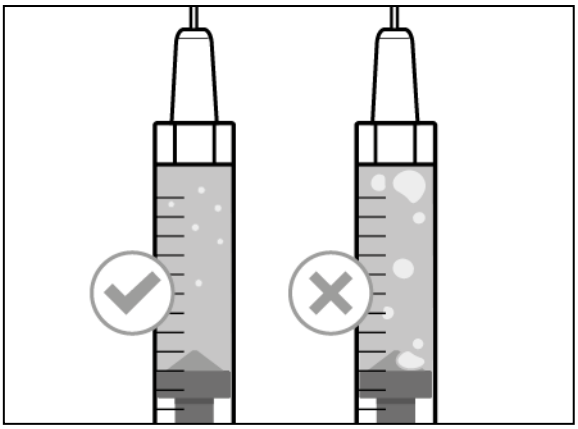
Importante: Si la dosis prescrita es superior a la cantidad de medicamento del vial, **extraiga todo el medicamento** y consulte ahora la sección "**Combinación de viales".**

Paso 6. Extraiga las burbujas de aire



- Mantenga la aguja en el vial y **compruebe que no hay burbujas de aire más grandes** en la jeringa**.** Una burbuja grande puede reducir la dosis recibida.

- **Extraiga las burbujas de aire más grandes** golpeando suavemente el cuerpo de la jeringa con los dedos hasta que las burbujas de aire suban a la parte superior de la jeringa. Mueva la punta de la aguja **por encima del medicamento** y empuje lentamente el émbolo hacia arriba para sacar las burbujas de aire de la jeringa.



- Si la cantidad de medicamento de la jeringa es ahora igual o inferior a la dosis prescrita, mueva la punta de la aguja al **interior del medicamento** y poco a poco **haga retroceder** el émbolo hasta tener **más** de la cantidad de medicamento necesaria para la **dosis prescrita.**

- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

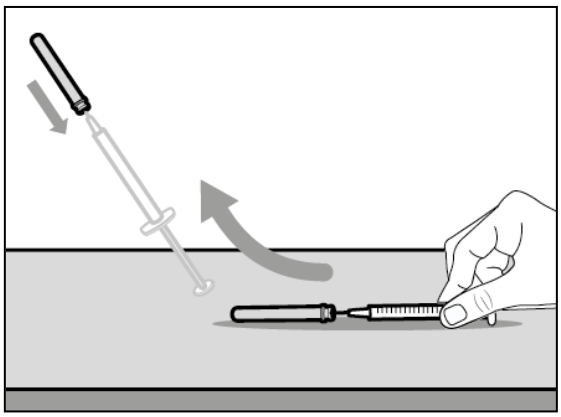
- Repita los pasos anteriores hasta haber eliminado las burbujas de aire más grandes.

Nota: Compruebe que tiene medicamento suficiente en la jeringa para completar la dosis antes de pasar al paso siguiente. Si no puede extraer todo el medicamento, invierta el vial boca arriba para llegar a la cantidad restante.

⚠**No** use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento, porque podría provocar dolor y sangrado.

2. INYECCIÓN

Paso 7. Vuelva a poner la tapa de la aguja de transferencia

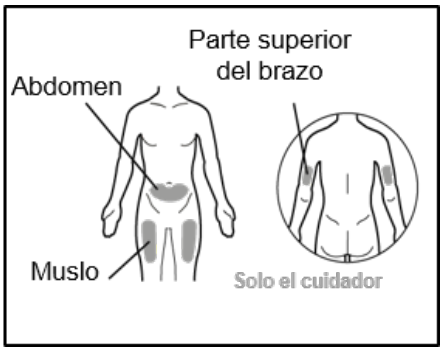


- Extraiga la jeringa y la aguja de transferencia del vial.

- **Usando una mano**, **introduzca** la aguja de transferencia en la tapa y **empuje hacia arriba** para tapar la aguja.

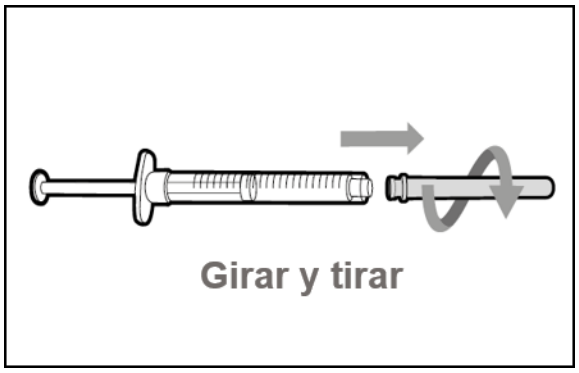
- Una vez tapada la aguja, empuje la tapa de la aguja de transferencia hacia la jeringa para sujetarla del todo con **una mano** a fin de evitar pincharse accidentalmente con la aguja.

Paso 8. Limpie el lugar de inyección



- Seleccione y **limpie** el lugar de inyección con una toallita con alcohol.

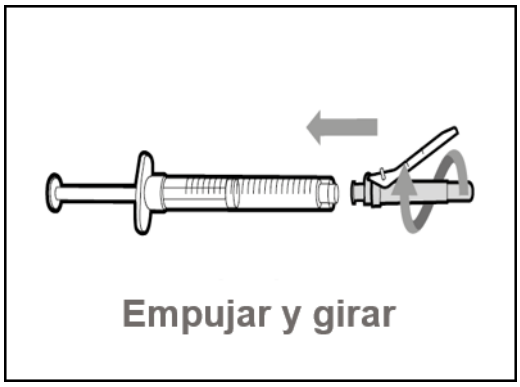
Paso 9. Extraiga la aguja de transferencia



- Extraiga la aguja de transferencia de la jeringa haciéndola girar en el sentido contrario al de las agujas del reloj y tirando de ella con suavidad.

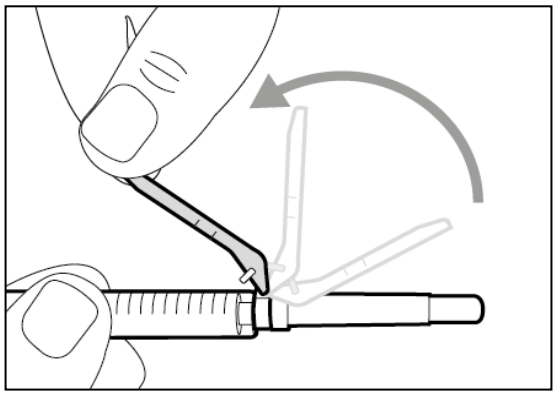
- Deseche la aguja de transferencia utilizada en un recipiente para objetos cortopunzantes.

Paso 10. Coloque la aguja para inyección en la jeringa



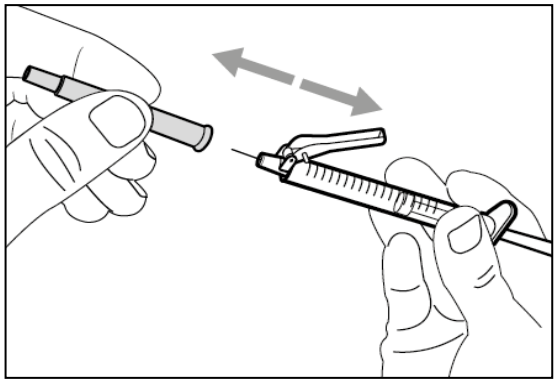
- Empuje y gire la aguja para inyección en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa hasta que esté perfectamente sujeta.

Paso 11. Quite el protector de seguridad



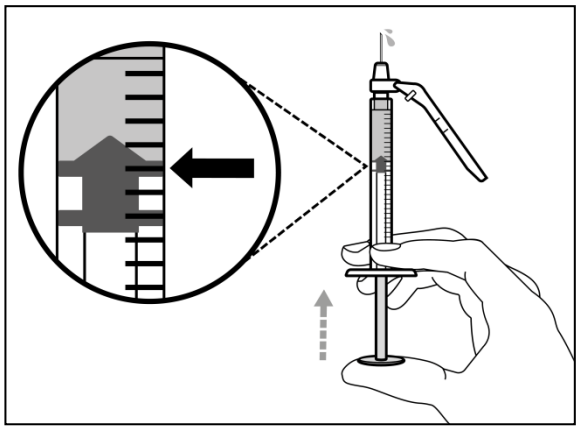
- Quite el protector de seguridad de la aguja desplazándolo **hacia** el cuerpo de la jeringa.

Paso 12. Destape la aguja para inyección



- **Con cuidado**, tire directamente de la tapa de la aguja para inyección apartándola de la jeringa.
- Deseche la tapa en un recipiente para objetos cortopunzantes.
- **No toque** la punta de la aguja ni permita que toque ninguna superficie.
- Después de retirada la tapa de la aguja para inyección, el medicamento de la jeringa debe inyectarse en el plazo de 5 minutos.

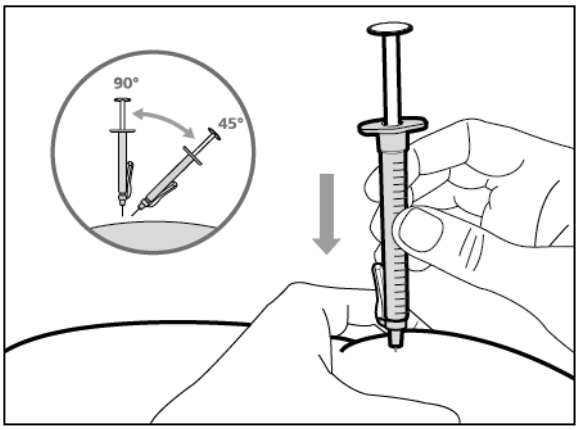
Paso 13. Ajuste el émbolo según la dosis prescrita



- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y empuje lentamente el émbolo hasta la dosis prescrita.

- **Compruebe su dosis**, asegúrese de que el borde superior del émbolo está alineado con la marca de la jeringa correspondiente a la dosis prescrita.

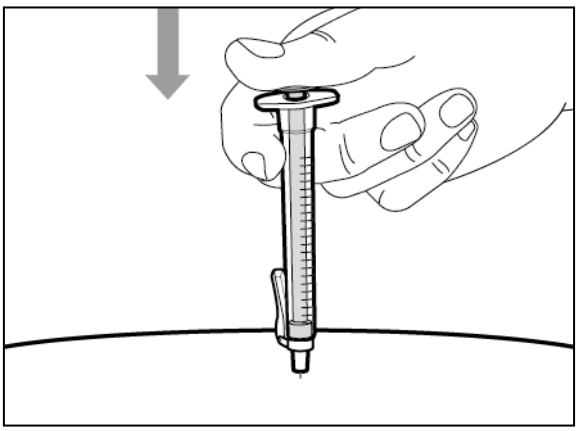
Paso 14. Inyección subcutánea (bajo la piel)



- Pellizque el lugar de inyección seleccionado e introduzca completamente la aguja en un ángulo de **entre 45º y 90º** con un movimiento rápido y firme. **No** sujete ni empuje el émbolo mientras introduce la aguja.

- Mantenga la posición de la jeringa y suelte el lugar de inyección seleccionado.

Paso 15. Inyecte el medicamento

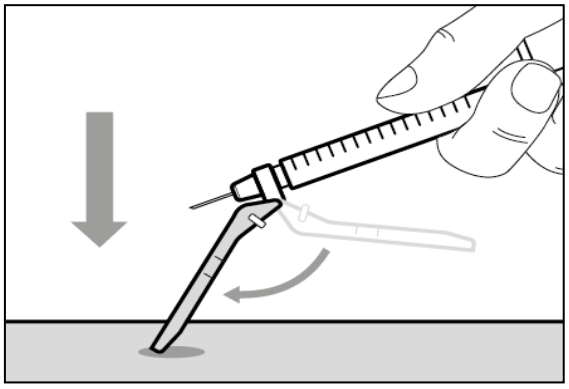


- Poco a poco, inyecte todo el medicamento presionando el émbolo con suavidad hasta que llegue al final.

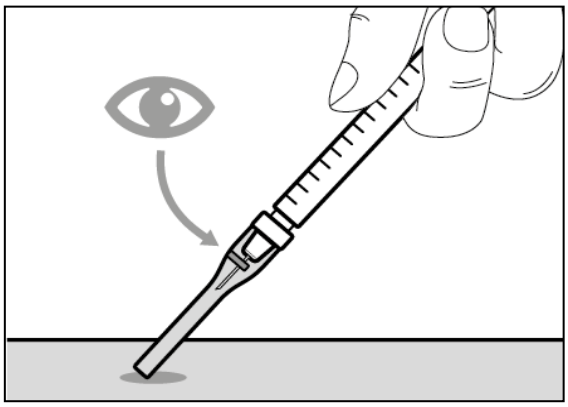
- Saque la aguja y la jeringa del lugar de inyección en el mismo ángulo en que los introdujo.

3. ELIMINACIÓN DE LA JERINGA Y AGUJA

Paso 16. Tape la aguja con el protector de seguridad

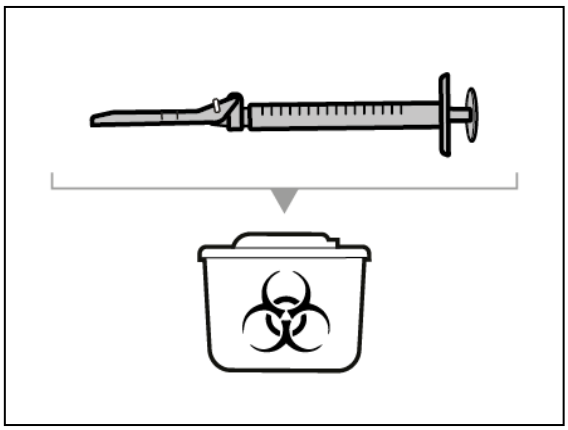


- Desplace el protector de seguridad hacia adelante 90º, alejándolo del cuerpo de la jeringa.
- **Sujetando la jeringa con una mano**, **presione el protector de seguridad hacia abajo** contra una superficie plana con un movimiento firme y rápido hasta oír un “clic”.



- Si no oye el clic, compruebe que la aguja esté completamente tapada por el protector de seguridad.
- Mantenga los dedos detrás del protector de seguridad y lejos de la aguja en todo momento.
- **No** separe la aguja para inyección

Paso 17. Deseche la jeringa y la aguja.



- Elimine las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes inmediatamente después de su uso. Para obtener más información, consulte la sección “Eliminación del medicamento y los materiales”.

- **No** intente extraer la aguja para inyección utilizada de la jeringa.

- **No vuelva a tapar** la aguja para inyección con la tapa.

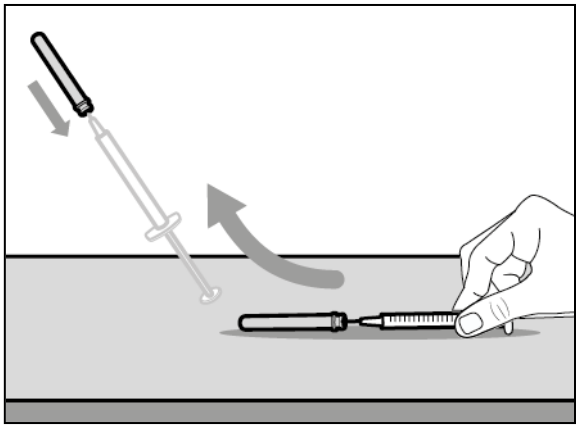
- **Importante:** Mantenga siempre el recipiente para objetos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

- Deseche cualquier tapa(s), vial(es), agujas y jeringas en el recipiente para objetos cortopunzantes.

Combinación de viales

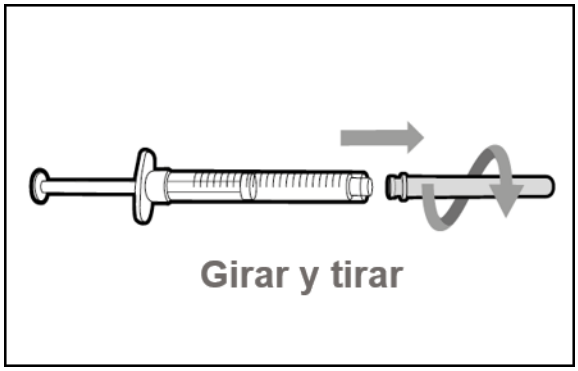
Si necesita usar más de 1 vial para llegar a la dosis prescrita, siga estos pasos después de extraer el medicamento del primer vial:

Paso A. Vuelva a poner la tapa de la aguja de transferencia



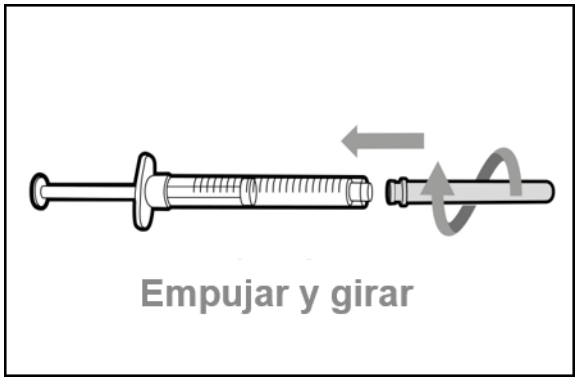
- Extraiga la jeringa y la aguja de transferencia del primer vial.
- **Usando una mano,** introduzca la aguja de transferencia en la tapa y **empuje hacia arriba** para tapar la aguja.
- Una vez tapada la aguja, empuje la tapa de la aguja de transferencia hacia la jeringa para sujetarla del todo con **una mano** a fin de evitar pincharse accidentalmente con la aguja.

Paso B. Extraiga la aguja de transferencia



- Extraiga la aguja de transferencia de la jeringa haciéndola girar en el sentido contrario al de las agujas del reloj y tirando de ella con suavidad.
- Deseche la aguja de transferencia utilizada en un recipiente para objetos cortopunzantes.

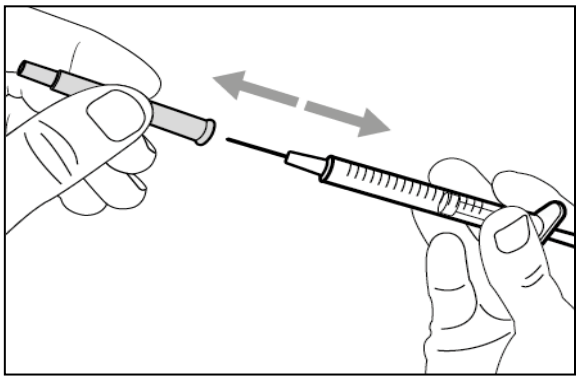
Paso C. Coloque una aguja de transferencia con filtro nueva en la jeringa



Nota: Debe usar una aguja de transferencia con filtro nueva cada vez que extraiga medicamento de un nuevo vial.

- Empuje y gire una **nueva** aguja de transferencia en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa hasta que esté perfectamente sujeta.
- Poco a poco, haga retroceder el émbolo e introduzca un poco de aire en la jeringa.

Paso D. Quite la tapa de la aguja de transferencia

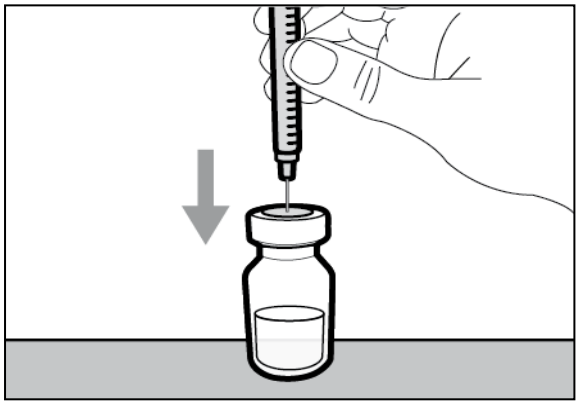


- Sujete el cuerpo de la jeringa con la tapa de la aguja de transferencia apuntando hacia arriba.

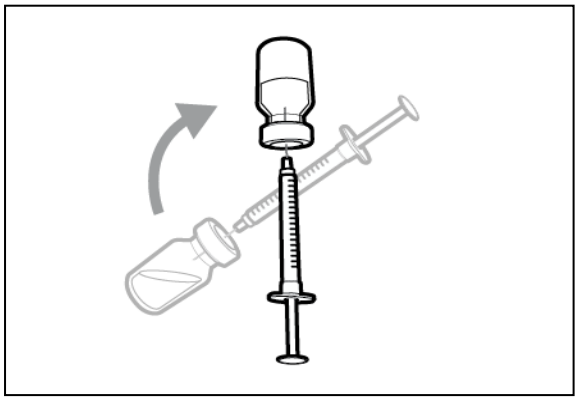
- Con cuidado, quite la tapa de la aguja de transferencia manteniéndola apartada de usted. **No deseche la tapa.**

- **No toque** la punta de la aguja.

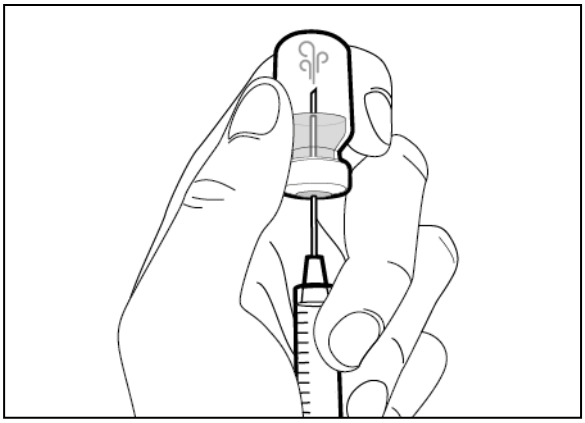
Paso E. Inyecte aire en el vial



- Con el nuevo vial sobre la superficie de trabajo plana, introduzca la nueva aguja de transferencia y la jeringa justo en el **centro** del tapón del vial.



- Mantenga la aguja de transferencia en el vial y póngalo boca abajo.

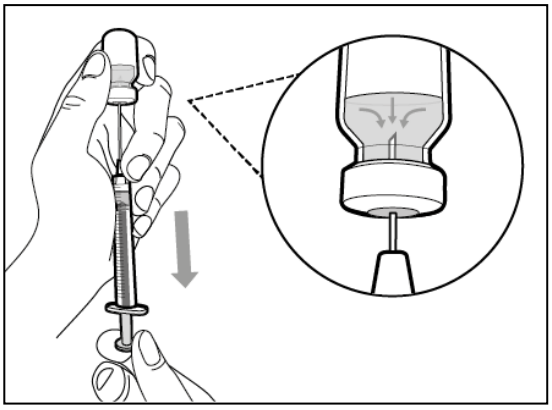


- Con la aguja apuntado hacia arriba, inyecte el aire de la jeringa **por encima del medicamento.**

- Mantenga su dedo presionando sobre el émbolo en la misma posición.

- **No** inyecte aire en el medicamento, porque podría formar burbujas de aire o espuma en su interior.

Paso F. Transfiera el medicamento a la jeringa



- Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede **dentro del medicamento**.
- **Lentamente,** haga retroceder el émbolo para prevenir burbujas/espuma de aire. Llenar el cuerpo de la jeringa más de la cantidad del medicamento necesario para la dosis prescrita.
- Procure no sacar el émbolo de la jeringa.

Nota: Compruebe que tiene medicamento suficiente en la jeringa para completar la dosis antes de pasar a los pasos siguientes. Si no puede extraer todo el fármaco, invierta el vial boca arriba para llegar a la cantidad restante

⚠ **No** use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento, porque podría provocar daños como dolor y hemorragia.

Repita los pasos A-F con cada vial adicional hasta tener más de la dosis prescrita. Cuando haya terminado, mantenga la aguja de transferencia insertada en el vial y vuelva al paso 6. Continúe con los pasos restantes.