

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HEMCIBRA® (Emicizumab)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC.
Fortaleza:	150 mg/mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 0,4 mL. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 0,7 mL. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 1 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A. Basilea, Suiza.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	1. CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO., LTD., Tokio, Japón. Ingrediente farmacéutico activo. 2. CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO., LTD., Utsunomiya, Japón. Producto terminado. 3. F. HOFFMAN – LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Empacador secundario.
Número de Registro Sanitario:	B-18-080-B02.
Fecha de Inscripción:	7 de septiembre de 2018.
Composición:	
Cada bulbo de 0,4; 0,7 ó 1 mL contiene:	
Emicizumab 60 mg, 105 mg o 150 mg	
L-histidina,	
Ácido L-aspártico,	
L-arginina,	
Poloxámero 188,	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

HEMCIBRA® está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir la frecuencia de las mismas en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con o sin inhibidores del factor VIII. HEMCIBRA® puede usarse en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones:

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

Precauciones:

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

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

Microangiopatía trombótica asociada a HEMCIBRA® y al concentrado de complejo protrombínico activado

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

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

Tromboembolia asociada a HEMCIBRA® y al concentrado de complejo protrombínico activado.

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con HEMCIBRA®, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron dosis acumuladas de más de 100 U/kg/24h de CCPa por 24 horas o más. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, lo cual difiere del tratamiento habitual de los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución después de suspender la administración del CCPa.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con HEMCIBRA® para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con HEMCIBRA® si aparecen síntomas

clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos, e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con HEMCIBRA® después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un agente puente en un paciente que recibe profilaxis con HEMCIBRA®, véase a continuación el sub-apartado con las recomendaciones posológicas para el uso de agentes puente.

Orientación sobre el uso de agentes puente en pacientes que reciben profilaxis con HEMCIBRA®

El tratamiento con agentes puente debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con HEMCIBRA®.

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

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

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

Se debe seguir la orientación posológica del agente puente durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con HEMCIBRA® (v. "Propiedades farmacocinéticas, eliminación").

Inmunogenicidad

Se ha notificado la aparición de anticuerpos contra el emicizumab en un pequeño número de pacientes tratados con HEMCIBRA® en ensayos clínicos. Se observó que la mayoría de los pacientes que tenían anticuerpos contra el emicizumab no presentaban ningún cambio en las concentraciones plasmáticas de emicizumab ni un aumento de los eventos hemorrágicos; sin embargo, en casos poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab con una disminución de la concentración de emicizumab puede asociarse a una pérdida de eficacia (ver Efectos indeseables, Ensayos clínicos y Inmunogenicidad).

En caso de signos clínicos de pérdida de eficacia (por ejemplo, un aumento de eventos hemorrágicos intercurrentes), se debe recurrir a la evaluación oportuna de un médico para determinar la etiología y considerar un posible cambio del tratamiento.

Interferencia en las pruebas de coagulación

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

Tabla 1. Resultados de las pruebas de coagulación afectadas y no afectadas por HEMCIBRA®

Resultados afectados por HEMCIBRA®	Resultados no afectados por HEMCIBRA®
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Tiempo de coagulación activado (TCA). Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el TTPa. (p.ej. actividad de FVIII) Resistencia a la proteína C activada basada en el TTPa. Pruebas de Bethesda(coagulativas) de los títulos de inhibidores del FVIII.	Tiempo de trombina. Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombina (TP). Pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII*. Inmunoanálisis (p. ej.: ELISA, métodos turbidimétricos). Pruebas de Bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del FVIII. Pruebas genéticas de factores de la coagulación(p. ej. factor VLeiden, mutación 20210 de la protrombina).
* Pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del FVIII en el apartado Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.	

Abuso y dependencia del fármaco

HEMCIBRA® no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver "Precauciones".

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas (RA) se basan en datos agrupados de cuatro ensayos clínicos de fase III (tres estudios en adultos y adolescentes [HAVEN 1, HAVEN 3 y HAVEN 4] y un estudio pediátrico [HAVEN 2]), en los que un total de 373 varones con hemofilia A recibieron al menos una dosis de HEMCIBRA® como profilaxis sistemática. Doscientos sesenta y seis pacientes (71 %) eran adultos, (≥ 18 años), 47 (13 %) eran adolescentes (de ≥ 12 a <18 años), 55 (15 %) eran niños (de ≥ 2 a <12 años) y 5 eran infantes (≥ 1 mes a <2 años). La mediana de la duración de la exposición del conjunto de los estudios fue de 34,1 semanas (intervalo: 0,1-94,3 semanas). En total, tres pacientes (0,8 %) de los ensayos clínicos de fase III agrupados que recibieron profilaxis con HEMCIBRA® abandonaron el tratamiento debido a RA, que fueron las siguientes: microangiopatía trombótica, necrosis cutánea simultánea con tromboflebitis superficial y cefalea.

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

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con HEMCIBRA®

Clase de órgano, aparato o sistema	Número de pacientes (n= 373)	Porcentaje de pacientes	Categoría de frecuencia
RA (término preferido, MedDRA)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en el lugar de la inyección	77	21 %	Muy frecuente
Pirexia	22	6 %	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	52	14 %	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	19	5 %	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	58	16 %	Muy frecuente
Mialgia	13	4 %	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Microangiopatía trombótica	3	<1 %	Poco Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Trombosis del seno cavernoso	1	< 1 %	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Necrosis cutánea	1	< 1 %	Poco frecuente
Trastornos vasculares			
Tromboflebitis superficial	1	< 1 %	Poco frecuente

Descripción de determinadas reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves notificadas en los ensayos clínicos de fase III con HEMCIBRA® agrupados fueron la microangiopatía trombótica y los eventos trombóticos, incluidas la trombosis del seno cavernoso y la trombosis venosa superficial concomitante con necrosis cutánea.

Microangiopatía trombótica

En los ensayos clínicos de fase III agrupados, se notificaron eventos de microangiopatía trombótica en <1% de los pacientes (3/373) y en el 9,7 % de los pacientes (3/31) que recibieron al menos una dosis de CCPa. Se indicó que cada paciente había recibido dosis acumuladas de más de 100 U/kg/24h de CCPa por 24 horas o más mientras recibían profilaxis con HEMCIBRA®

y antes de presentar los eventos de microangiopatía trombótica (trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves de la actividad de ADAMTS13. En un paciente se reanudó la profilaxis con HEMCIBRA® tras la resolución de la microangiopatía trombótica, sin recidiva.

Eventos trombóticos

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

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

Se produjeron 82 episodios de tratamiento con CCPa*, 8 de los cuales (10%) consistieron en una cantidad acumulada media de >100 U/kg/24 h de CCPa durante 24 horas o más; 2 de los 8 episodios se asociaron a eventos trombóticos y 3 de los 8 episodios se asociaron a microangiopatía trombótica (v. tabla 3). Ningún evento de microangiopatía trombótica o evento trombótico se asoció a los restantes episodios de tratamiento con CCPa. El 68 % de todos los episodios de tratamiento con CCPa consistieron en una infusión única de ≤100 U/kg.

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

Duración del tratamiento con CCPa	Cantidad acumulada media de CCPa en 24 horas (U/kg/24 h)		
	<50	50-100	>100
<24 horas	9	47	13
24-48 horas	0	3	1a
>48 horas	1	1	7a,b
* Un episodio de tratamiento con CCPa se define como todas las dosis de CCPa recibidas por un paciente, por cualquier motivo, hasta que se dé un periodo de 36 horas sin tratamiento. Incluye todos los episodios de tratamiento con CCPa, excluidos los que tuvieron lugar en los 7 primeros días y los que se produjeron 30 días después de suspender la administración de Emicizumab Roche. a Evento trombótico b Microangiopatía trombótica			

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron muy frecuentemente (21%) en los ensayos clínicos. Todas las reacciones en el lugar de la inyección observadas en los ensayos clínicos de HEMCIBRA® se registraron como no graves, graves y de intensidad leve o moderada, el 95 % se resolvió sin tratamiento. Los síntomas de reacciones en el lugar de la inyección notificados más frecuentemente fueron el eritema en el lugar de la inyección (11 %), el prurito en el lugar de la inyección (6,4 %) y el dolor en el lugar de la inyección (4 %).

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos de fase III con HEMCIBRA® agrupados, la aparición de anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab asociada a una disminución de la concentración de emicizumab fue poco frecuente (ver Inmunogenicidad). Un paciente, que desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab con disminución de la concentración de emicizumab,

presentó una pérdida de eficacia (que se manifestó por hemorragia intercurrente) tras 5 semanas de tratamiento, y posteriormente se le retiró el tratamiento con HEMCIBRA® (ver Advertencias especiales y precauciones de uso y Inmunogenicidad). En general, el perfil de seguridad de HEMCIBRA® fue similar en los pacientes con anticuerpos contra el emicizumab (incluidos los anticuerpos neutralizantes) y en los que no los presentaban.

Poscomercialización

Se han identificado con HEMCIBRA® las siguientes reacciones adversas en el ámbito de la farmacovigilancia (ver tabla 4). Las reacciones adversas registradas en el ámbito de la farmacovigilancia se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC).

Tabla 4. Reacciones adversas registradas en el ámbito de la farmacovigilancia

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC)	Frecuencia
RA (término preferente, MedDRA)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Angioedema ^a	Poco frecuente
Urticaria ^b	Frecuente
Erupción ^b	Frecuente

^a Frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95 % utilizando la población de análisis de la seguridad de los ensayos clínicos.

^b Frecuencia obtenida a partir de datos de ensayos clínicos.

Posología y modo de administración:

Instrucciones generales

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

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

El tratamiento con agentes puente debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con HEMCIBRA®. La profilaxis con FVIII puede mantenerse durante los 7 primeros días de tratamiento con HEMCIBRA®.

Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis de cargarecomendada es de 3 mg/kg, administrados en inyección SC, una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de demantenimiento de:

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

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

Método de administración

HEMCIBRA® está indicado para uso SC exclusivamente. HEMCIBRA® debe administrarse usando una técnica aséptica adecuada (v. "Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto").

La inyección solo debe aplicarse en los lugares recomendados: el abdomen, la parte superior externa de los brazos y los muslos (v. "Propiedades farmacocinéticas, absorción"). No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo. La administración de la inyección SC de HEMCIBRA® en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o un profesional sanitario.

Alternar el lugar donde se aplican las inyecciones puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en dichos lugares. La inyección SC de HEMCIBRA® no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida, presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.

Durante el tratamiento con HEMCIBRA®, la administración SC de otros medicamentos se hará, preferentemente, en otras localizaciones anatómicas.

Administración por el paciente o el cuidador

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

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

Duración del tratamiento

HEMCIBRA® se ha concebido para el tratamiento profiláctico prolongado.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda ajustar la dosis de HEMCIBRA®.

Dosis diferidas u omitidas

Si el paciente omite alguna inyección SC semanal programada de HEMCIBRA®, se le debe indicar que reciba la dosis omitida en cuanto sea posible, antes del día de la siguiente dosis programada. Posteriormente, el paciente debe recibir la siguiente dosis el día habitual de administración programado. El paciente no debe recibir 2 dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica entre HEMCIBRA® y el CCPa (v. "Advertencias especiales y precauciones de uso").

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

Efecto de HEMCIBRA® en las pruebas de coagulación

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

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

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

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

Uso en embarazo y lactancia:

Mujeres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear que reciban HEMCIBRA® deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con HEMCIBRA® y durante al menos 6 meses después de su conclusión (v. "Propiedades farmacocinéticas, eliminación").

Embarazo

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

Parto

No se ha estudiado la seguridad de HEMCIBRA® durante el parto.

Lactancia

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

Uso en pediatría

Se han determinado la seguridad y la eficacia de HEMCIBRA® en pacientes pediátricos. El uso de HEMCIBRA® en pacientes pediátricos con hemofilia A está respaldado por 2 estudios aleatorizados (HAVEN 3 y HAVEN 1) y 2 estudios de un solo grupo (HAVEN 4 y HAVEN 2).

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

Los resultados sobre la seguridad y la eficacia fueron coherentes con los observados en los adultos (v. "Pautas posológicas especiales" y "Farmacocinética en poblaciones especiales").

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

Uso en geriatría

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMCIBRA® en la población geriátrica. En los estudios clínicos de HEMCIBRA® participaron 13 pacientes de 65 años y mayores. La biodisponibilidad relativa disminuyó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del emicizumab entre los pacientes <65 años y

los pacientes ≥ 65 años (ver "Farmacocinética en poblaciones especiales").

Insuficiencia renal

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMCIBRA® en pacientes con insuficiencia renal. Son escasos los datos disponibles sobre el uso de HEMCIBRA® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de HEMCIBRA® en pacientes con insuficiencia renal grave. HEMCIBRA® es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo más que por excreción renal. Por ello, no se prevé que sea preciso modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (v. "Pautas posológicas especiales" y "Farmacocinética en poblaciones especiales").

Insuficiencia hepática

No se han estudiado específicamente la seguridad y la eficacia de HEMCIBRA® 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 HEMCIBRA® en pacientes con insuficiencia hepática grave. HEMCIBRA® es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo más que por metabolismo hepático. Por ello, no se prevé que sea preciso modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. "Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales").

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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

Sobredosis:

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

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B02BX06.

Grupo farmacoterapéutico: B - sangre y órganos hematopoyéticos, B02 - antihemorrágicos, B02B- vitamina K y otros hemostáticos, B02BX - otros hemostáticos sistémicos.

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

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

Farmacodinámica

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

la actividad del factor VIII medida), pero proporcionan una indicación relativa del efecto pro-coagulante del emicizumab.

Ensayos clínicos / Eficacia

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

Estudios clínicos en pacientes adultos y adolescentes

HAVEN 1

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

Se distribuyó aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir profilaxis con HEMCIBRA® (grupo A) o para no recibir profilaxis (grupo B) a 53 pacientes tratados con anterioridad con agentes puente episódicos («a demanda»). Anteriormente se les había estratificado en función de la tasa de hemorragia en las 24 semanas previas a la entrada en el estudio (<9 ó ≥ 9).

Se incluyó en el grupo C, para recibir profilaxis con HEMCIBRA®, a los 49 pacientes tratados previamente con agentes puente profilácticos. Se incluyó en el grupo D, para recibir profilaxis con HEMCIBRA®, a 7 pacientes que habían recibido con anterioridad tratamiento episódico («a demanda») con agentes puente y habían participado en un estudio de observación previo a la inclusión, pero que no pudieron incluirse en el estudio HAVEN 1 antes del cierre de los grupos A y B.

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

La eficacia de la profilaxis semanal con HEMCIBRA® en comparación con agentes puente y profilácticos administrados previamente, también se evaluó en pacientes que habían participado en el estudio de observación previo a la inclusión (grupos C). Solo se incluyó en esta comparación a los pacientes del estudio de observación, dado que los datos sobre las

hemorragias y el tratamiento se obtuvieron con el mismo nivel de detalle que se utilizó en el estudio HAVEN 1.

Estudio HAVEN 4

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

El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia de la profilaxis con HEMCIBRA® en el mantenimiento de un control adecuado de las hemorragias, administrado cada 4 semanas tomando como base las hemorragias tratadas. Otros objetivos eran evaluar la eficacia clínica de la profilaxis con HEMCIBRA® en todas las hemorragias, las hemorragias espontáneas tratadas, las hemorragias articulares tratadas y las hemorragias en articulaciones de referencia tratadas. Las preferencias del paciente respecto al tratamiento también se evaluaron mediante una encuesta de preferencias.

Resultados relativos a la eficacia en adultos y adolescentes

En la tabla siguiente se muestran los resultados relativos a la eficacia de la profilaxis con HEMCIBRA® con respecto a la tasa de hemorragias tratadas.

Tabla 5. Estudios HAVEN 3, HAVEN 1 y HAVEN 4. Tasa anual de hemorragia (hemorragias tratadas - variable principal de valoración) con la profilaxis con HEMCIBRA® en pacientes ≥ 12 años

Variable de valoración	HAVEN 3			HAVEN 1		HAVEN 4
	Grupo C: Sin profilaxis (n = 18)	Grupo A: HEMCIBRA®, 1,5 mg/kg 1 vez por semana (n = 36)	Grupo B: HEMCIBRA®, 3,0 mg/kg cada 2 semanas (n = 35)	Grupo B: Sin profilaxis (n = 18)	Grupo A: HEMCIBRA®, 1,5 mg/kg 1 vez por semana (n = 35)	HEMCIBRA®, 6 mg/kg cada 4 semanas (n = 41)
Mediana del periodo de eficacia (semanas)	24,0	29,6	31,3	24,0	29,3	25,6
Hemorragias tratadas						
TAH (IC 95 %)ª	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)	23,3 (12,3; 43,9)	2,9 (1,7; 5)	2,4 (1,4; 4,3)
Reducción porcentual en comparación con el tratamiento episódico (IC 95 %), valor p	No procede	96 % (92,5 %; 98,0 %), <0,0001	97 % (93,4 %; 98,3 %), <0,0001	No procede	87 % (72,3 %; 94,3 %), <0,0001	No procede
% de pacientes con 0 hemorragias (IC 95 %)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)	56,1 (39,7; 71,5)
% de pacientes con 0-3 hemorragias (IC 95 %)	5,6 (0,1; 27,3)	91,7 (77,5; 98,2)	94,3 (80,8; 99,3)	11,1 (1,4; 34,7)	85,7 (69,7; 95,2)	90,2 (76,9; 97,3)

Mediana de la TAH (RIC)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)	18,8 (13,0; 35,1)	0 (0; 3,7)	0 (0; 2,1)
IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anual de hemorragia.						
^a Según un modelo de regresión binomial negativa.						

HAVEN 1

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

Tabla 6. Estudio HAVEN 1. Tasa anual de hemorragia - grupo de profilaxis con HEMCIBRA® en comparación con el grupo sin profilaxis en pacientes ≥12 años con inhibidores del factor VIII

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

El intervalo de confianza procede del modelo de regresión binomial negativa y el valor p , de la prueba de Wald estratificada, que compara la tasa de hemorragias entre grupos especificados.

Grupo B: incluye solo el periodo sin profilaxis.

Las definiciones de hemorragia se han adaptado de los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes puente.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes puente.

Solo incluye datos anteriores al aumento de la dosis, en aquellos pacientes a los que se aumentó la dosis.

Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas.

IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anual de hemorragias.

Se llevaron a cabo análisis adicionales del estudio HAVEN 1 para evaluar el control a largo plazo de las hemorragias con la profilaxis con HEMCIBRA® usando intervalos de tratamiento de 12 semanas hasta la semana 72. Cuando la TAH de las hemorragias tratadas se evaluó a intervalos de 12 semanas, la media de las TAH disminuyó con el tiempo y la mejoría se mantuvo hasta la semana 72, mientras que la mediana se mantuvo constantemente en un valor de 0. Estos datos demuestran la eficacia a largo plazo de la profilaxis con HEMCIBRA®. En la tabla 7 se presentan la media y la mediana calculadas de las TAH correspondientes a las hemorragias tratadas.

Tabla 7. Estudio HAVEN 1. Tasa anual de hemorragia con la profilaxis con HEMCIBRA® por intervalos de 12 semanas en pacientes ≥ 12 años con inhibidores del factor VIII

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

En el análisis intra-paciente del estudio clínico HAVEN 1, la profilaxis con HEMCIBRA® dio lugar a una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,0003$) (79 %) de la tasa de hemorragias tratadas en comparación con la profilaxis previa con agentes puente obtenida en el estudio de observación previo a la inclusión.

Tabla 8. HAVEN 1. Comparación intra-paciente de la tasa anual de hemorragia (hemorragias tratadas) con la profilaxis con HEMCIBRA® en comparación con la profilaxis previa con agentes puente

Variable de valoración	Grupo Profilaxis previa con un agente puente $n = 24$	Grupo Emicizumab Roche, 1,5 mg/kg 1 vez por semana $n = 24$
Mediana del periodo de eficacia (semanas)	32,1	30,1
Hemorragias tratadas		
TAH (IC 95 %)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% de reducción (IC 95 %), valor p	79 % (51,4 %; 91,1 %), 0,0003	

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

Estudio HAVEN 4

A continuación se resumen los resultados sobre la eficacia del estudio clínico HAVEN 4. Se evaluó la eficacia en 41 pacientes ≥ 12 años; la mediana del periodo de observación fue de 25,6 semanas (intervalo: 24,1-29,4 semanas). En la tabla 9 se muestran los resultados relativos a la eficacia de la profilaxis con HEMCIBRA® administrado cada 4 semanas con respecto a la tasa de hemorragias tratadas, todas las hemorragias, hemorragias espontáneas tratadas, hemorragias articulares tratadas y hemorragias en articulaciones de referencia tratadas.

Tabla 9. Estudio HAVEN 4. Tasa anual de hemorragia con la profilaxis con HEMCIBRA® en pacientes ≥ 12 años

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

^aCalculada con un modelo de regresión binomial negativa (RBN).

^bTAH calculada.

Las definiciones de hemorragia se han adaptado basándose en los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con FVIII o rFVIIa.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con FVIII o rFVIIa.

Los pacientes expuestos a HEMCIBRA® comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas.

IC: intervalo de confianza; RIC: recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH: tasa anual de hemorragia.

Criterios de valoración relacionados con la salud en adultos y adolescentes

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

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

Resultados relacionados con la salud en adultos y adolescentes

HAVEN 1. Resultados relacionados con la salud

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

Tabla 10. HAVEN 1. Variación en la puntuación de la salud física del cuestionario Haem-A-QoL con la profilaxis con HEMCIBRA® frente a la ausencia de profilaxis en pacientes (>18 años) con inhibidores del factor VIII en la semana 25

Puntuaciones en el cuestionario Haem-A-QoL en la semana 25	Grupo Sin profilaxis B:	Grupo HEMCIBRA® 1,5 mg/kg 1 vez por semana A:
	(n = 16)	(n = 31)
Puntuación total (intervalo: 0-100)		
n	14 ^a	25 ^a
Media ajustada	43,21	29,2
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	14,01 (5,56, 22,45)	
Valor p	0,0019	

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

HAVEN 1. Resultados sobre el estado de salud

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

Tabla 11. HAVEN 1. Puntuaciones en el cuestionario EQ-5D-5L en la semana 25

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

Preferencias de los pacientes en los estudios HAVEN 3 y 4

En los estudios HAVEN 3 y HAVEN 4, pacientes que recibieron HEMCIBRA® (una vez por semana, cada 2 semanas o cada 4 semanas) indicaron en la semana 17 si preferían HEMCIBRA® SC o su anterior tratamiento i.v., o si no tenían alguna preferencia. De los pacientes del estudio HAVEN 3 que respondieron al cuestionario sobre preferencias, 89 de 95 pacientes (93,7 %) indicaron que preferían HEMCIBRA® a su tratamiento i.v. anterior y, específicamente, 45 de 46 pacientes (97,8 %) preferían HEMCIBRA® a su tratamiento profiláctico anterior con FVIII. En el estudio HAVEN 4, los 41 pacientes (100 %) respondieron al cuestionario sobre preferencias e indicaron que preferían HEMCIBRA® a su tratamiento i.v. anterior.

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

Estudio clínico en pacientes pediátricos

HAVEN 2 (análisis provisional)

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

El estudio evaluó la farmacocinética, la seguridad y la eficacia, incluida la eficacia de la profilaxis semanal con HEMCIBRA®, en comparación con el tratamiento previo con un agente puente administrado episódica y profilácticamente en pacientes que habían participado en el estudio de observación previo a la inclusión (comparación intra-paciente).

HAVEN 2. Resultados relativos a la eficacia (análisis provisional)

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

Tabla 12. HAVEN 2. Tasa anual de hemorragia con la profilaxis con HEMCIBRA® en pacientes pediátricos <12 años (análisis provisional)

	HEMCIBRA®, 1,5 mg/kg 1 vez por semana		
Variable de valoración	^a TAH* (IC 95 %)	^c Mediana de TAH (RIC)	% con 0 hemorragias (IC 95 %)
^b n=	59	59	59
Hemorragias tratadas	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Todas las hemorragias	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Hemorragias espontáneas tratadas	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Hemorragias articulares tratadas	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Hemorragias en articulaciones de referencia tratadas	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

^aCalculada con un modelo de regresión binomial negativa.

^bDatos relativos a la eficacia en pacientes tratados menores de 12 años que habían participado en el estudio HAVEN 2 durante un mínimo de 12 semanas ($n = 59$), ya que el objetivo principal del estudio fue investigar el efecto del tratamiento en función de la edad.

^cTAH calculada.

Las definiciones de hemorragia se han adaptado de los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Hemorragias tratadas: hemorragias tratadas con agentes puente.

Todas las hemorragias: hemorragias tratadas y no tratadas con agentes puente.

Los pacientes expuestos al emicizumab comenzaron con una dosis de carga de 3 mg/kg por semana durante 4 semanas.

IC = intervalo de confianza; RIC = recorrido intercuartílico, del centil 25 al centil 75; TAH = tasa anual de hemorragias.

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

Tabla 13. HAVEN 2. Comparación intra-paciente de la tasa anual de hemorragia (hemorragias tratadas) con la profilaxis con HEMCIBRA® en comparación con la profilaxis previa con agentes puente

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

Resultados relacionados con la salud en pacientes pediátricos

Resultados relacionados con la salud en el estudio HAVEN 2

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

Tabla 14. HAVEN 2. Variación desde el inicio del estudio hasta la semana 25 en la puntuación de la salud física del cuestionario Haemo-QoL-SF en pacientes (de ≥8 a <12 años) después de recibir tratamiento profiláctico con HEMCIBRA®

	Haemo-QoL-SF
Puntuación de la salud física (intervalo de 0 a 100)^a	
Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 18)	29,5 (16,4; 42,7)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 15)	-21,7 (-37,1; -6,3)
^a Las puntuaciones menores (puntuaciones de la variación negativas) reflejan un funcionamiento mejor.	

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

Tabla 15. HAVEN 2. Variación desde el inicio del estudio hasta la semana 25 en la puntuación de la salud física percibida por el cuidador en pacientes (<12 años) después de recibir tratamiento profiláctico con HEMCIBRA®

	Cuestionario InhibQoL adaptado con aspectos del cuestionario sobre la carga para el cuidador
Puntuación de la salud física (intervalo: 0-100)^a	
Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 54)	37,2 (31,5; 42,8)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 43)	-32,4 (-38,6; -26,2)
Puntuación del impacto psicológico de la afección (intervalo: 0-100) ^a	
Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 54)	57,7 (53,3; 62,1)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 43)	-24,6 (-30,1; -19,1)
Puntuación de la percepción del tratamiento (intervalo: 0-100)^a	
Media de la puntuación inicial (IC 95 %) (n = 54)	44,5 (40,4; 48,6)
Media de la variación respecto a los valores iniciales (IC 95 %) (n = 43)	-16,9 (-23,1; -10,6)
^a Las puntuaciones menores (puntuaciones de la variación negativas) reflejan un funcionamiento mejor.	

Intervenciones quirúrgicas y procedimientos en los ensayos clínicos HAVEN

La experiencia sobre el uso de agentes puente o de FVIII durante intervenciones quirúrgicas y procedimientos en pacientes que reciben profilaxis con HEMCIBRA® es limitada. El investigador determinó el uso de agentes puentes durante las intervenciones quirúrgicas y los procedimientos en los estudios clínicos.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con HEMCIBRA®. Se analizaron los anticuerpos contra el emicizumab en un total de 668 pacientes de los ensayos clínicos de fase III agrupados; 34 de esos pacientes (5,1 %) presentaban anticuerpos contra el emicizumab, y en 18 de ellos (2,7 %) los anticuerpos contra el emicizumab fueron neutralizantes in vitro. Entre estos, los anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab no parecieron tener una repercusión de interés clínico sobre la farmacocinética o la eficacia de HEMCIBRA® en 14 pacientes, mientras que se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas de emicizumab en 4 pacientes (0,6 %). Un paciente (0,2 %) con anticuerpos neutralizantes contra el emicizumab y concentraciones plasmáticas de emicizumab reducidas presentó una pérdida de eficacia tras 5 semanas de tratamiento, y se le retiró el tratamiento con HEMCIBRA®. En general, el perfil de seguridad de HEMCIBRA® fue similar en los pacientes con anticuerpos contra el emicizumab (incluidos los anticuerpos neutralizantes) y en los que no los presentaban (ver Advertencias especiales y precauciones de uso y Efectos indeseables, Ensayos clínicos)

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

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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

Absorción

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

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

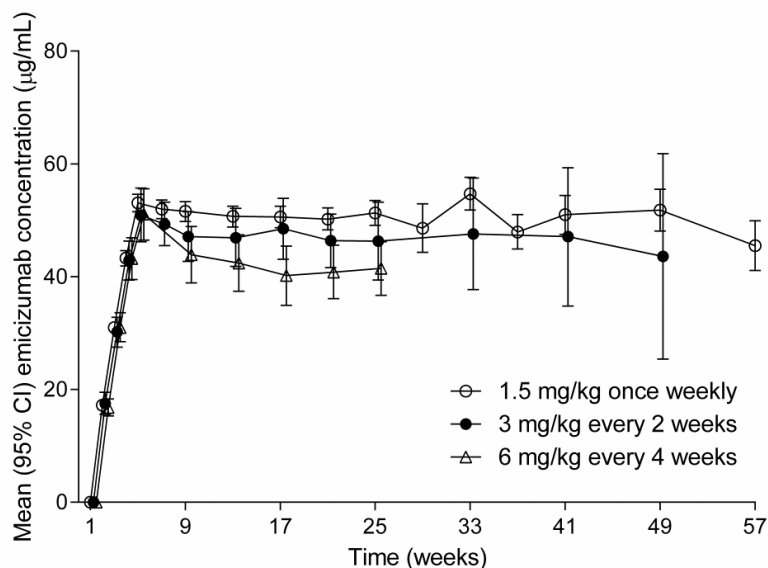


Figura 1. Media (IC 95 %) de las concentraciones mínimas de emicizumab con las dosis de mantenimiento

Mean (95 % IC) emicizumab concentration: media (IC 95 %) de la concentración de emicizumab (µg/mL), time (weeks): tiempo (semanas), 1.5 mg/kg once weekly: 1,5 mg/kg 1 vez por semana, 3 mg/kg every 2 weeks: 3 mg/kg cada 2 semanas, 6 mg/kg every 4 weeks: 6 mg/kg cada 4 semanas.

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

Tabla 16. Media ($\pm$ DE) de las concentraciones de emicizumab en el estado de equilibrio

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

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

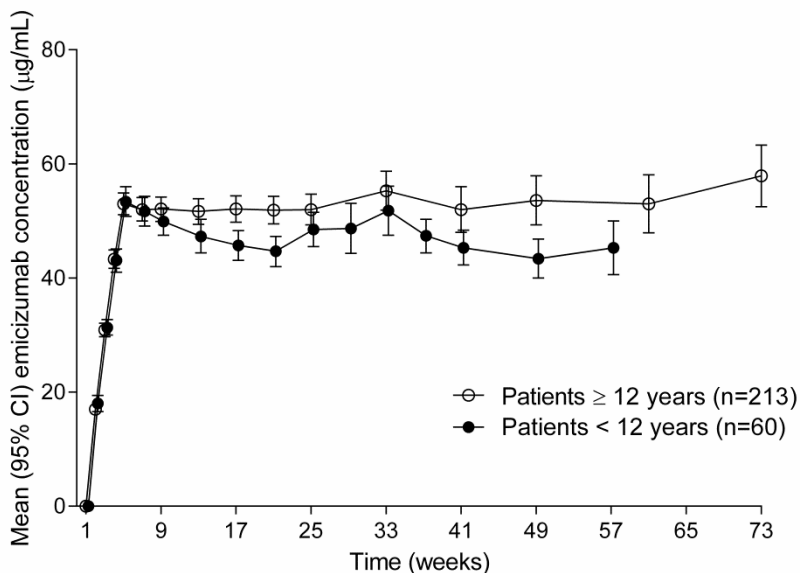


Figura 2. Curvas de la media de la concentración plasmática de emicizumab frente al tiempo en pacientes ≥ 12 años (estudios HAVEN 1 y HAVEN 3) en comparación con los pacientes < 12 años (estudio HAVEN 2)

Mean (95% CI) emicizumab concentration ($\mu\text{g/mL}$): media (IC 95 %) de la concentración de emicizumab ($\mu\text{g/mL}$); Time (weeks); tiempo (semanas); patients ≥ 12 years: pacientes ≥ 12 años; patients < 12 years: pacientes < 12 años.

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

Distribución

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

El volumen aparente de distribución (V/F), calculado a partir del análisis farmacocinético poblacional, en pacientes con hemofilia A tras administrar múltiples dosis de emicizumab, fue de 10,4 L.

Metabolismo

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

Eliminación

Después de la administración i.v. de 0,25 mg/kg a sujetos sanos, el aclaramiento total del emicizumab fue de 3,26 mL/kg al día (es decir, 0,228 L/d en el caso de un adulto de 70 kg) y la media de la semivida terminal fue de 26,7 días. Después de administrar una sola inyección SC a sujetos sanos, la semivida de eliminación fue de aproximadamente 4-5 semanas.

Tras administrar múltiples inyecciones SC a pacientes con hemofilia A, el aclaramiento aparente fue de 0,271 L al día y la semivida aparente de eliminación fue de 26,9 días.

Linealidad de la dosis

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían una función renal normal ($n = 332$; aclaramiento de creatinina [CLCr] ≥ 90 mL/min) o insuficiencia renal leve ($n = 27$; CLCr de 60-89 mL/min). Solo 2 pacientes tenían una insuficiencia renal moderada (CLCr de 30-59 mL/min). Ningún paciente presentaba insuficiencia renal grave. La insuficiencia renal leve o moderada no pareció repercutir en la farmacocinética del emicizumab. (v. también "Pautas posológicas especiales").

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían una función hepática normal (bilirrubina y AST por debajo o en el límite superior de la normalidad [LSN] ; $n = 300$) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina por debajo o en el LSN y AST por encima del LSN o bilirrubina de 1,0 - 1,5 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST; $n = 51$). Solo 6 pacientes tenían una insuficiencia hepática moderada (bilirrubina de 1,5 a ≤ 3 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST). La insuficiencia hepática leve o moderada no afectó a la farmacocinética del emicizumab (v. también "Pautas posológicas especiales"). La insuficiencia hepática se definió según los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute.

Pacientes pediátricos

El efecto de la edad en la farmacocinética del emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 5 infantes (de ≥ 1 mes a < 2 años), 55 niños (de ≥ 2 años a < 12 años) y 50 adolescentes (de 12 a < 18 años) con hemofilia A. La edad no afectó a la farmacocinética del emicizumab en los pacientes pediátricos (v. "Pautas posológicas especiales").

Pacientes geriátricos

El efecto de la edad en la farmacocinética del emicizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 13 pacientes de 65 años y mayores (ningún paciente era mayor de 77 años). La biodisponibilidad relativa disminuyó con la edad, pero no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del emicizumab entre los pacientes < 65 años y los pacientes ≥ 65 años.

Raza

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Carcinogenicidad

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

Genotoxicidad

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

Trastornos de la fertilidad

El emicizumab no causó algún cambio toxicológico en los órganos reproductores de macacos, machos o hembras, con la administración por vía SC de dosis de hasta 30 mg/kg por semana en estudios de toxicidad general de hasta 26 semanas de duración y con la administración por vía i.v. de dosis de hasta 100 mg/kg por semana en un estudio de toxicidad general de 4 semanas de duración.

Toxicidad para la Función Reproductora

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

Otros

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

La solución de HEMCIBRA® es estéril, no lleva conservantes y está lista para usarse en inyección SC sin necesidad de dilución.

La solución de HEMCIBRA® debe examinarse visualmente antes de su administración, por si presentara partículas o cambios de color. HEMCIBRA® es una solución de incolora a ligeramente amarilla. La solución de HEMCIBRA® debe desecharse si contiene partículas visibles o si el producto presenta cambios de color.

Los bulbos de la solución inyectable de HEMCIBRA® son de un solo uso exclusivamente. Se necesita una jeringa o un bulbo adaptador, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para extraer la solución de HEMCIBRA® del bulbo e inyectarla por vía SC.

Se debe usar una jeringa de 1 mL para una inyección de hasta 1 mL de solución de HEMCIBRA®. Las dosis de HEMCIBRA® superiores a 1 mL y de hasta 2 mL se deben administrar con una jeringa de 2-3 mL.

Consúltense en el apartado “Instrucciones de uso”, las instrucciones de manipulación al combinar bulboes en una misma jeringa. Cuando se combinen bulboes para administrar la dosis prescrita, no debe usarse en una sola jeringa el contenido de bulboes de HEMCIBRA® de concentraciones diferentes. (30 mg/mL y 150 mg/mL).

Los criterios de recomendación de las jeringas y las agujas y el adaptador del bulbo se han definido para garantizar la administración correcta y segura de HEMCIBRA®. Estos criterios se

basan en cuestiones relativas a la manipulación (por ejemplo: precisión de la dosificación, inyección SC), en las características de HEMCIBRA® (por ejemplo: viscosidad) y en la compatibilidad entre HEMCIBRA® y los materiales del dispositivo.

Jeringa de 1 mL

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

Jeringa de 2-3 mL

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

Aguja de transferencia o adaptador del bulbo

Criterios para aguja de transferencia: acero inoxidable con conexión Luer-Lok™, (si no se comercializa localmente, puede usarse una jeringa con cono Luer Slip) estéril, de calibre 18 G, de 2,54 cm (1') a 3,81cm de longitud (1½"), punta roma (monobiselada) o punta semirroma, de un solo uso, sin látex, con un filtro de 5 µm y apirógena.

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

Aguja de inyección

Criterios: acero inoxidable con conexión Luer-Lok™, (si no se comercializa localmente, puede usarse una jeringa con cono Luer Slip) estéril, de calibre 26 G, (intervalo aceptable: 25-27 G), de 0,95 cm de longitud (3/8") preferentemente o de 1,27 cm (½") como máximo, de un solo uso, sin látex y apirógena, incluido el elemento de seguridad de la aguja. Después de la transferencia del bulbo a la jeringa, el medicamento debe usarse inmediatamente, dado que no contiene conservantes antimicrobianos.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre HEMCIBRA®, las jeringas, agujas y adaptador del bulbo recomendados.

Eliminación de las jeringas y agujas

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

- Nunca se deben reutilizar las agujas, las jeringas y adaptador del bulbo.
- Todas las agujas, las jeringas y adaptadores del bulbo deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

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

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-072-18