

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no contienen toda la información necesaria para usar JIVI de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de JIVI.

JIVI® [factor antihemofílico (recombinante), PEGilado-aucl] polvo liofilizado para disolución, para administración intravenosa
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2018

INDICACIONES Y USO

Jivi —factor antihemofílico (recombinante), PEGilado-aucl— es un concentrado del factor VIII derivado de ADN recombinante, indicado para adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores) que tienen hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) y han sido tratados previamente, para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos
- Manejo perioperatorio de hemorragias
- Profilaxis sistemática para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos (1)

Limitaciones de uso

Jivi no está indicado para niños <12 años de edad debido al mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. (8.4)

Jivi no está indicado para pacientes no tratados previamente (PNTP).

Jivi no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Apto para administración por vía intravenosa únicamente después de su reconstitución.

Control de episodios hemorrágicos y manejo perioperatorio (2.1)

- Recuperación prevista: una unidad por kilogramo de peso corporal de Jivi aumentará el nivel del factor VIII en 2 unidades internacionales por decilitro (UI/dl). Cada vial de Jivi contiene la cantidad de factor VIII recombinante en UI indicada en la etiqueta (3).
- Dosis necesaria (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% de la normalidad o UI/dl) x recíproco de la recuperación prevista (o de la recuperación observada, de estar disponible).
- Incremento estimado del factor VIII (UI/dl o % de la normalidad) = (dosis total [UI]/peso corporal [kg]) x 2 (UI/dl por UI/kg).

Profilaxis sistemática (2.1)

- El esquema inicial recomendado es de 30–40 UI/kg dos veces por semana.
- En función de los episodios hemorrágicos:
 - El esquema puede ajustarse a 45–60 UI/kg cada 5 días.
 - El esquema puede ajustarse también de forma individual para reducir o aumentar la frecuencia de la administración.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Jivi está disponible en forma de polvo liofilizado, envasado en viales de un solo uso que contienen nominalmente 500, 1000, 2000 o 3000 UI (3).

CONTRAINDICACIONES

No administre este producto en pacientes que tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, el polietilenglicol (PEG), las proteínas de ratón o hámster u otros constituyentes del producto (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones alérgicas intensas. Monitoree a los pacientes para detectar síntomas de hipersensibilidad. Si se producen síntomas de hipersensibilidad, suspenda el tratamiento con Jivi y administre un tratamiento adecuado. Las reacciones de hipersensibilidad también podrían estar relacionadas con anticuerpos contra el polietilenglicol (PEG) (5.1, 5.3).
- Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos previstos de actividad del factor VIII, o si no se controla la hemorragia como se habría previsto con la dosis administrada, realice un análisis que determine la concentración de inhibidores del factor VIII (5.2, 5.3).
- Principalmente en sujetos <6 años de edad se ha observado la respuesta inmunitaria al PEG, manifestada en forma de síntomas de hipersensibilidad aguda y/o pérdida del efecto del fármaco. Los pacientes que tengan síntomas de reacciones de hipersensibilidad en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables deberán ser evaluados en busca de posibles hemorragias o reducción de la recuperación (5.3, 6.1).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) durante los ensayos clínicos en pacientes ≥ 12 años de edad tratados previamente (PTP) fueron dolor de cabeza, tos, náuseas y fiebre (6).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Bayer al 1-888-842-2937 o comuníquese con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso en la población pediátrica: Jivi no es apto para niños <12 años de edad ni para pacientes no tratados previamente (PNTP) (8.4).

Consulte en la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES y el prospecto para pacientes aprobado por la FDA

Actualizado: 08/2018

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis
- 2.2 Preparación y reconstitución
- 2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Anticuerpos neutralizantes
- 5.3 Respuesta inmunitaria al PEG
- 5.4 Análisis clínicos de monitoreo

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 BIBLIOGRAFÍA

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

Jivi —factor antihemofílico (recombinante), PEGilado-aucI— es un concentrado del factor VIII derivado de ADN recombinante, indicado para adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores) que tienen hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) y han sido tratados previamente, para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos
- Manejo perioperatorio de hemorragias
- Profilaxis sistemática para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos

Limitaciones de uso

Jivi no está indicado para niños <12 años de edad debido al mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. Jivi no está indicado para pacientes no tratados previamente (PNTF).

Jivi no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Apto para administración por vía intravenosa únicamente después de su reconstitución.

2.1 Dosis

- En cada etiqueta de los viales de Jivi se declara la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Una UI se define según el actual patrón internacional de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para concentrados del factor VIII.
- La posología y la duración del tratamiento dependerán de la severidad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la magnitud de la hemorragia y el estado clínico del paciente. Es especialmente importante controlar atentamente el tratamiento de reposición en casos de cirugía mayor o episodios hemorrágicos potencialmente mortales.
- La asignación de potencia para Jivi se determina mediante un análisis de sustrato cromógeno.
- Monitoree la actividad del factor VIII de Jivi en plasma mediante un análisis de sustrato cromógeno validado o un análisis de coagulación de una etapa validado [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].
- El cálculo de la dosis necesaria del factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kilogramo de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dl.
- Calcule la dosis necesaria para el tratamiento a demanda y el control de hemorragias y manejo perioperatorio mediante la fórmula siguiente:

Dosis necesaria (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% de la normalidad o UI/dl) x recíproco de la recuperación prevista (o de la recuperación observada, de estar disponible); p. ej., 0.5 para una recuperación de 2 UI/dl por UI/kg

Calcule el aumento máximo previsto *in vivo* mediante la siguiente fórmula:

Incremento estimado del factor VIII (UI/dl o % de la normalidad) = (dosis total [UI]/peso corporal [kg]) x 2 (UI/dl por UI/kg).

- Ajuste la dosis y la frecuencia en función de la respuesta clínica del paciente. Los pacientes podrían presentar distintas respuestas clínicas y farmacocinéticas (p. ej., semivida, recuperación incremental y ABC [área bajo la curva]) a Jivi.
- La dosis máxima total recomendada por infusión es de aproximadamente 6000 UI (redondeado al tamaño del vial) [consulte *Estudios clínicos (14)*].

Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

La tabla 1 contiene una guía para administrar Jivi como tratamiento a demanda y para el control de episodios hemorrágicos. El objetivo del tratamiento es mantener un nivel plasmático de actividad del factor VIII equivalente o superior al de los niveles plasmáticos (en % de la normalidad o en UI/dl) indicados en la tabla 1.

Tabla 1: Posología para el control de episodios hemorrágicos

Grado de hemorragia Hemorragia/evento hemorrágico	Nivel necesario del factor VIII (UI/dl o % de la normalidad)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Menor (p. ej., hemartrosis precoz, hemorragias menores musculares o bucales)	20-40	10-20	Repetir cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderado (p. ej., hemartrosis más extensa, hemorragias musculares o hematoma)	30-60	15-30	Repetir cada 24-48 horas	Hasta que se resuelva la hemorragia
Mayor (p. ej., hemorragias intracraneales, intraabdominales, intratorácicas, gastrointestinales, del sistema nervioso central o en los espacios retrofaríngeos o retroperitoneales, o hemorragias en la vaina del psoas ilíaco o que pongan en peligro la vida o las extremidades).	60-100	30-50	Repetir cada 8-24 horas	Hasta que se resuelva la hemorragia

Manejo perioperatorio de hemorragias

La tabla 2 contiene una guía de recomendaciones posológicas para Jivi durante una cirugía (manejo perioperatorio). El objetivo del tratamiento es mantener un nivel plasmático de actividad del factor VIII equivalente o superior al de los niveles plasmáticos (en % de la normalidad o en UI/dl) indicados en la tabla 2. Durante cirugías mayores, se recomienda encarecidamente monitorear mediante análisis clínicos adecuados, por ejemplo con análisis seriados de la actividad del factor VIII [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Nivel necesario del factor VIII (UI/dl o % de la normalidad)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor (p. ej., extracción de dientes)	30-60 (en el pre y posoperatorio)	15-30	Repetir cada 24 horas	Al menos 1 día hasta que se alcance la cicatrización
Mayor (p. ej., cirugía intracraneal, intraabdominal o intratorácica o reemplazo de articulación)	80-100 (en el pre y posoperatorio)	40-50	Repetir cada 12-24 horas	Hasta lograr una cicatrización completa adecuada de la herida; posteriormente, continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30–60% (UI/dl)

Profilaxis sistemática

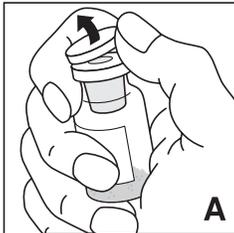
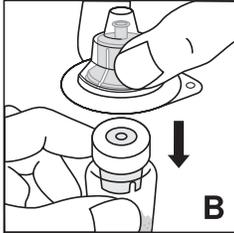
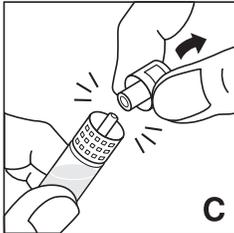
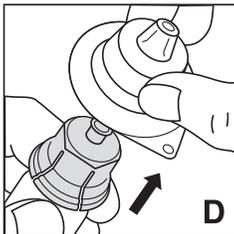
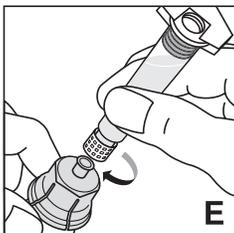
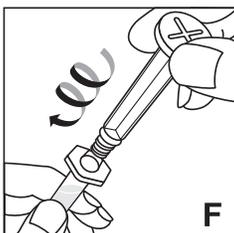
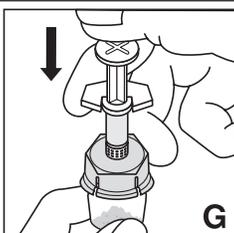
- El esquema inicial recomendado es de 30–40 UI/kg dos veces por semana.
- En función de los episodios hemorrágicos:
 - El esquema puede ajustarse a 45–60 UI/kg cada 5 días.
 - El esquema puede ajustarse también de forma individual para reducir o aumentar la frecuencia de administración.

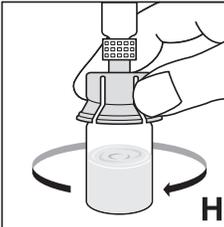
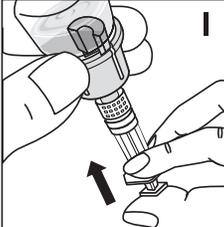
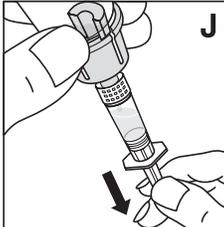
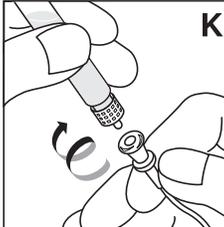
2.2 Preparación y reconstitución

Reconstituya y administre Jivi con ayuda de los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.

Reconstitución

Trabaje sobre una superficie limpia y lávese muy bien las manos con agua tibia y jabón antes de realizar los procedimientos.

<p>1. Antes de abrir el vial de Jivi y la jeringa de diluyente precargada, entibiélos con las manos hasta que alcancen una temperatura cómoda (no supere los 37 °C/99 °F).</p> <p>2. Quite la tapa protectora del vial (A). De forma aséptica, limpie el tapón de goma con una toallita de alcohol estéril teniendo cuidado de evitar el contacto con el tapón.</p>	 <p>A</p>
<p>3. Coloque el vial del producto sobre una superficie antideslizante firme. Quite el protector de papel que cubre la carcasa plástica del adaptador del vial. <u>No quite el adaptador de la carcasa plástica.</u> Mientras sujeta la carcasa del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presiónela firmemente hacia abajo (B). El adaptador encajará sobre la tapa del vial. <u>No quite la carcasa del adaptador durante este paso.</u></p>	 <p>B</p>
<p>4. Mientras sostiene la jeringa por el cilindro, desprenda la tapa que cubre la punta de la jeringa (C). <u>No toque la punta de la jeringa con la mano ni con ninguna otra superficie.</u> Deje la jeringa a un lado para usarla posteriormente.</p>	 <p>C</p>
<p>5. Ahora quite y deseche la carcasa plástica del adaptador (D).</p>	 <p>D</p>
<p>6. Conecte la jeringa precargada al adaptador del vial enroscándola en sentido horario (E).</p>	 <p>E</p>
<p>7. Saque de la caja el vástago del émbolo de plástico transparente. Sujete el vástago del émbolo por la placa superior. <u>Evite tocar los lados y las roscas del vástago del émbolo.</u> Conecte el vástago del émbolo girándolo en sentido horario en el tapón de goma roscado de la jeringa precargada (F).</p>	 <p>F</p>
<p>8. Inyecte el diluyente empujando <u>lentamente</u> el vástago del émbolo hacia abajo (G).</p>	 <p>G</p>

<p>9. Gire suavemente el vial hasta que se haya disuelto todo el polvo de todos los lados del vial (H). <u>No agite el vial</u>. Asegúrese de que todo el polvo esté completamente disuelto. No use la solución si contiene partículas visibles o está turbia.</p>	
<p>10. Empuje el émbolo hacia abajo para volver a introducir todo el aire en el vial. Luego, manteniendo el émbolo sujetado, gire el vial con la jeringa boca abajo (invertida) de modo que ahora el vial esté por encima de la jeringa (I). Agrupamiento: Si la dosis requiere más de un vial, reconstituya cada vial con la jeringa de diluyente que se suministra (como se describe arriba). Combine el contenido de los viales en una jeringa plástica más grande (que no se suministra).</p>	
<p>11. Filtre el producto reconstituido para eliminar las posibles partículas presentes en la solución. La filtración se efectúa mediante el adaptador del vial. Extraiga toda la solución hacia la jeringa a través del adaptador del vial; para esto, retraiga el vástago del émbolo con un movimiento lento y uniforme (J). Incline el vial a un lado y hacia atrás para garantizar que se haya extraído toda la solución hacia la abertura grande del tapón de goma y al interior de la jeringa. Extraiga la mayor cantidad de aire posible antes de retirar la jeringa del vial; para esto, empuje lenta y cuidadosamente el aire al interior del vial.</p>	
<p>12. Gire la jeringa con el vástago del émbolo en sentido antihorario para desconectarla del adaptador del vial. Conecte la jeringa al juego de infusión que se suministra e inyecte el producto reconstituido por vía intravenosa (K). <u>Nota:</u> siga las instrucciones suministradas con el juego de infusión.</p>	

2.3 Administración

Para administración intravenosa únicamente.

- Siempre que la solución y el recipiente lo permitan, los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambios de color antes de la administración.
- Si observa partículas o cambios de color, no use el producto; llame de inmediato a Bayer Medical Communications al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937).
- Administre Jivi reconstituido lo antes posible. En caso contrario, consérvelo a temperatura ambiente durante no más de 3 horas.
- Infunda Jivi por vía intravenosa en el transcurso de 1 a 15 minutos. Adapte la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente (máxima velocidad de infusión: 2.5 ml/min).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Jivi está disponible en forma de polvo liofilizado de blanco a ligeramente amarillo, envasado en viales de vidrio de un solo uso que contienen nominalmente 500, 1000, 2000 o 3000 UI de potencia del factor VIII por vial.

Cada vial de Jivi se etiqueta con la potencia real del factor VIII expresada en UI, determinada mediante el uso de un análisis de sustrato cromógeno. Esta asignación de potencia emplea un patrón de concentrado del factor VIII que se remite al actual patrón internacional de la OMS para el concentrado de factor VIII, y se evalúa con una metodología apropiada para garantizar la exactitud de los resultados.

4 CONTRAINDICACIONES

Jivi está contraindicado en pacientes que tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, el polietilenglicol (PEG), las proteínas de ratón o hámster u otros constituyentes del producto [consulte Descripción (11)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Durante el tratamiento con Jivi se han observado reacciones de hipersensibilidad (incluso reacciones alérgicas intensas). Monitoree a los pacientes para detectar síntomas de hipersensibilidad. Los indicios precoces de las reacciones de hipersensibilidad (que pueden progresar a la anafilaxia) pueden comprender opresión del pecho o la garganta, mareos, hipotensión leve y náuseas. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, suspenda de inmediato la administración e inicie un tratamiento adecuado.

Jivi podría contener cantidades mínimas de proteínas de ratón y hámster [consulte Descripción (11)]. Los pacientes tratados con este producto pueden presentar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

Las reacciones de hipersensibilidad también podrían estar relacionadas con anticuerpos contra el polietilenglicol (PEG) [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

5.2 Anticuerpos neutralizantes

Tras la administración de Jivi pueden formarse anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Monitoree atentamente a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII; realice para esto observaciones clínicas y análisis clínicos adecuados. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos previstos de actividad del factor VIII o no se logra controlar la hemorragia como se habría previsto con la dosis administrada, sospeche la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

5.3 Respuesta inmunitaria al PEG

Principalmente en sujetos <6 años de edad se ha observado una respuesta inmunitaria clínica asociada a anticuerpos IgM anti-PEG, manifestada en forma de síntomas de hipersensibilidad aguda y/o pérdida del efecto del fármaco [consulte *Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. Los síntomas de la respuesta inmunitaria clínica fueron pasajeros. La actividad de la IgM anti-PEG disminuyó con el tiempo hasta alcanzar niveles indetectables. No se observó ningún cambio de isotipo de inmunoglobulina.

En caso de tener una sospecha clínica de pérdida del efecto del fármaco, haga análisis de inhibidores del factor VIII [consulte *Advertencias y precauciones (5.4) y Reacciones adversas (6.1)*] y de recuperación del factor VIII.

Un bajo nivel del factor VIII después de la infusión (en ausencia de inhibidores del factor VIII detectables) indica que la pérdida del efecto del fármaco probablemente se deba a anticuerpos anti-PEG. Suspense el tratamiento con Jivi y cambie a los pacientes a un producto de factor VIII que haya demostrado su efectividad previamente.

5.4 Análisis clínicos de monitoreo

- Si monitorea la actividad del factor VIII, recurra a un análisis cromógeno validado o a un análisis de coagulación de una etapa validado seleccionado [consulte *Posología y forma de administración (2.1)*].
- Los laboratorios que se dispongan a medir la actividad del factor VIII de Jivi deberán comprobar la exactitud de sus procedimientos. Para Jivi, ciertos análisis de una etapa que contienen sílice podrían subestimar la actividad del factor VIII de Jivi en muestras de plasma; algunos reactivos, p. ej., los activadores con caolín, tienen el potencial de sobreestimarla^a. Por lo tanto, deberá comprobarse la idoneidad del análisis. Si no se dispone localmente de un análisis cromógeno o de coagulación de una etapa validados, se recomienda recurrir a un laboratorio de referencia.
- Monitoree la aparición de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos previstos de actividad del factor VIII, o si no se controla la hemorragia con la dosis prevista de Jivi, haga un análisis de inhibidores Bethesda; informe la actividad de los inhibidores en unidades Bethesda (UB).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) durante los ensayos clínicos en pacientes ≥ 12 años de edad tratados previamente (PTP) fueron dolor de cabeza, tos, náuseas y fiebre (tabla 3).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos para otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

Un total de 221 sujetos procedentes de tres estudios integraron la población de seguridad. Los sujetos que recibieron Jivi para el manejo perioperatorio ($n = 17$) con un período de tratamiento de 2 a 3 semanas fueron excluidos del análisis combinado de seguridad pero incluidos en el análisis de desarrollo de inhibidores. La mediana de días de exposición (DE) para adultos y adolescentes (≥ 12 años de edad) fue de 131 DE (intervalo: 1–309) por sujeto; la mediana de DE para sujetos <12 años de edad fue de 53 DE (intervalo: 1–68) por sujeto.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para Jivi

Categoría de órgano, aparato o sistema estándar de MedDRA Término preferido	Todos los sujetos n (%) n = 221	Sujetos ≥ 12 años de edad, n (%) n = 148
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	9 (4%)	5 (3%)
Náuseas	9 (4%)	8 (5%)
Vómitos	10 (5%)	5 (3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	4 (2%)	2 (1%)
Pirexia (fiebre)	20 (9%)	8 (5%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	8 (4%)	3 (2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	3 (1%)	3 (2%)
Disgeusia (alteración del sentido del gusto)	1 (1%)	0
Cefalea	29 (13%)	21 (14%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	5 (2%)	4 (3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	18 (8%)	10 (7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Eritema ^b (enrojecimiento)	3 (1%)	2 (1%)
Prurito (picazón)	2 (1%)	1 (1%)
Erupción ^c	9 (4%)	3 (2%)
Trastornos vasculares		
Rubefacción	1 (1%)	1 (1%)

^a Incluye prurito en el lugar de inyección y erupción en el lugar de inyección

^b Incluye eritema y eritema multiforme

^c Incluye erupción y erupción papulosa

Inmunogenicidad

Se evaluó la inmunogenicidad durante ensayos clínicos con Jivi en 158 (incluidos sujetos quirúrgicos) sujetos adultos y adolescentes (≥ 12 años de edad) con hemofilia A severa (actividad del factor VIII <1%), tratados previamente, con exposición previa a concentrados del factor VIII ≥ 150 DE. Había 73 sujetos pediátricos <12 años de edad tratados previamente [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Inhibidores del factor VIII

Se observó un inhibidor del factor VIII (1.7 UB/ml) en un sujeto adulto tratado previamente. En pruebas reiteradas no se confirmó la presencia de inhibidores del factor VIII.

Anticuerpos contra el PEG

La inmunogenicidad contra el PEG se evaluó mediante análisis de detección de anticuerpos y ELISA específicos de IgM anti-PEG. Un sujeto (19 años de edad) con asma acudió al cuarto día de exposición (DE) con una reacción de hipersensibilidad clínica tras la infusión de Jivi. El sujeto refirió dolor de cabeza, dolor abdominal, falta de aliento y rubefacción, los cuales se resolvieron todos después de su tratamiento estándar contra el asma. No se requirió ninguna otra intervención médica. El evento se asoció a un aumento transitorio de la actividad de anticuerpos IgM anti-PEG, que fue negativa tras las reevaluaciones durante el seguimiento dentro de 30 días.

La detección de formación de anticuerpos depende de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un análisis podría verse afectada por diversos factores, tales como la metodología del análisis, la manipulación y el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación entre la incidencia de los anticuerpos contra Jivi y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos podría dar lugar a malinterpretaciones.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de información sobre el uso de Jivi en mujeres embarazadas para poder informar sobre el riesgo asociado al fármaco. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad de Jivi sobre la función reproductora y el desarrollo en animales. Se desconoce si Jivi puede provocar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad reproductora.

En la población estadounidense en general, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente validados es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de Jivi en la leche humana ni de sus efectos en los bebés alimentados con leche materna o en la producción de leche. Se deben sopesar los beneficios del amamantamiento para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de Jivi en la madre, frente a cualquier posible efecto adverso que el lactante amamantado pudiera sufrir a causa de Jivi o de la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad ni la efectividad en pacientes menores de 12 años de edad.

Jivi no está indicado para pacientes no tratados previamente.

Jivi no está indicado para niños menores de 12 años de edad [*consulte Estudios clínicos (14)*].

En estudios clínicos finalizados con 73 pacientes pediátricos tratados previamente (PTP) <12 años de edad (44 PTP <6 años, 29 PTP de 6 a <12 años), se observaron reacciones adversas debidas a la respuesta inmunitaria al PEG en niños menores de 6 años de edad. En el 23% de los sujetos del grupo etario <6 años de edad, se observó la pérdida del efecto del fármaco a causa de anticuerpos IgM anti-PEG neutralizantes durante los primeros 4 días de exposición (DE). En el 7% de los sujetos <6 años de edad, la pérdida del efecto del fármaco estuvo acompañada de reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Jivi no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad o mayores como para poder determinar si su respuesta es diferente de la de sujetos más jóvenes. En otras experiencias clínicas comunicadas no se identificó ninguna diferencia entre las respuestas de los ancianos y las de los pacientes más jóvenes. En general, la dosis para un paciente anciano debe ser seleccionada con cautela e iniciarse normalmente en el límite bajo del intervalo de dosis, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

11 DESCRIPCIÓN

Jivi [factor antihemofílico (recombinante), PEGilado-aucl] es un polvo liofilizado de blanco a ligeramente amarillo, estéril, apirógeno y exento de conservantes para reconstitución con agua estéril para inyección (AEPI) como diluyente para su administración intravenosa (i.v.). El producto se suministra en viales de un solo uso que contienen concentraciones de 500, 1000, 2000 y 3000 UI en un volumen de llenado de 2.5 ml. En la etiqueta de los viales de cada concentración aparece impresa directamente la potencia analizada real. El sistema de cierre del envase consta de un vial de vidrio tipo 1 de 10 ml, sellado con un tapón gris de bromobutilo y un precinto de aluminio plegado con tapa de plástico a presión *Flip Off* y un adaptador del vial. El adaptador del vial está diseñado para conectarse a la jeringa de diluyente (AEPI) precargada. Jivi está formulado con los siguientes excipientes: 59 mg de glicina, 27 mg de sacarosa, 8.4 mg de histidina, 4.7 mg de cloruro de sodio, 0.7 mg de cloruro de calcio y 0.216 mg de polisorbato 80. El pH del producto reconstituido oscila entre 6.6 y 7.0.

La actividad específica de Jivi es de aproximadamente 10,000 UI/mg proteína.

La proteína activa (o molécula inicial) previa a la conjugación es un factor VIII de coagulación humana recombinante con el dominio B eliminado (BDD-rFVIII), producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de riñón de hámster recién nacido (BHK).

Jivi se produce mediante conjugación específica del sitio de la variante K1804C del BDD-rFVIII en la posición 1804 del aminoácido cisteína (dentro del dominio A3) con una fracción de PEG ramificado de 60 kilodalton (kDa) (dos PEG de 30 kDa) derivatizado con un único grupo maleimida. Se seleccionó el dominio A3 para la conjugación a fin de obtener una actividad de coagulación uniforme y una alta eficiencia de la PEGilación.

El peso molecular de Jivi es de aproximadamente 234 kDa, sobre la base del peso molecular promedio calculado de la variante del BDD-rFVIII de 165 kDa, más la glucosilación (~4 kDa) y el peso molecular promedio del PEG-maleimida de aproximadamente 60 kDa. La caracterización funcional de Jivi muestra un mecanismo de acción similar al del producto de rFVIII y tiene una semivida prolongada en plasma [*consulte Farmacología clínica (12.1)*].

El proceso de fabricación de Jivi consta de la propagación de la estirpe celular de producción recombinante con el proceso de aislamiento de la cosecha, consistente en la filtración continua de líquido de cultivo tisular y cromatografía de intercambio aniónico sobre una cápsula de adsorción por membrana. Antes de la conjugación a la fracción de PEG-maleimida de 60 kDa, el intermediario del proceso se purifica de impurezas relacionadas con el proceso y el producto a través de una serie de pasos de cromatografía y filtración, que comprenden una filtración viral a 20 nm. La molécula activa mono-PEGilada de Jivi se separa de las especies relacionadas con el producto por cromatografía y posteriormente se formula por ultrafiltración. En el cultivo celular, la PEGilación, el proceso de purificación y la formulación para la fabricación de Jivi no se emplea ningún aditivo de origen humano o animal.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Jivi, un factor antihemofílico recombinante PEGilado de forma específica del sitio [*consulte Descripción (11)*] repone temporalmente el factor VIII de coagulación faltante. La PEGilación específica del sitio en el dominio A3 reduce la unión a los receptores de aclaramiento del factor VIII fisiológico, lo cual prolonga la semivida y aumenta el ABC [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

12.2 Farmacodinámica

En las personas que tienen hemofilia A, el TTPa es prolongado.

La determinación del TTPa es un análisis *in vitro* convencional para la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con Jivi normaliza el TTPa de manera similar a lo que se obtiene con el factor VIII derivado del plasma. La administración de Jivi aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII y puede corregir temporalmente el defecto en la coagulación de los pacientes con hemofilia A.

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la FC de Jivi en dos cohortes tras la administración de dosis únicas de 25 UI/kg y 60 UI/kg y tras la administración de 25 UI/kg dos veces por semana y 60 UI/kg una vez por semana durante 8 semanas.

El perfil FC obtenido en la semana 8 tras la administración de dosis repetidas fue similar al perfil FC obtenido después de la primera dosis.

En el estudio 1 se investigó la FC de Jivi en 22 pacientes (≥ 12 años de edad) con hemofilia A severa, tratados previamente, tras la administración de una única dosis (60 UI/kg) de Jivi antes del inicio del tratamiento profiláctico, y en 16 sujetos tras 6 meses de tratamiento profiláctico con Jivi. En la tabla 4 se resumen los parámetros FC tras una dosis única, en función de la actividad del factor VIII en plasma determinada mediante el análisis cromógeno y el análisis de una etapa.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos (media aritmética \pm desviación estándar) de Jivi tras una dosis única, a partir del análisis cromógeno y el análisis de una etapa

Parámetros FC (unidad)	Análisis cromógeno		Análisis de una etapa	
	25 UI/kg	60 UI/kg ^a	25 UI/kg	60 UI/kg ^a
	n = 7	n = 29	n = 7	n = 29
ABC (UI* <i>h</i> /dl)	1640 \pm 550	4060 \pm 1420	1640 \pm 660	4150 \pm 1060
C _{max} (UI/dl)	64.2 \pm 9.2	167 \pm 30	69.4 \pm 11.3	213 \pm 71
t _{1/2} (h)	18.6 \pm 4.6	17.9 \pm 4.0	21.4 \pm 13.1	17.4 \pm 3.8
TMP _{iv} (h)	26.7 \pm 6.6	25.8 \pm 5.9	29.0 \pm 14.0	24.5 \pm 5.4
V _{ec} (ml/kg)	42.8 \pm 5.0	39.4 \pm 6.3	44.7 \pm 5.4	36.0 \pm 6.5
CL (ml/h)	142 \pm 33	121 \pm 53	146 \pm 44	114 \pm 41
CL (ml/h/kg)	1.68 \pm 0.39	1.63 \pm 0.52	1.74 \pm 0.54	1.52 \pm 0.38
Recuperación ((UI/dl)/(UI/kg))	2.13 \pm 0.47	2.53 \pm 0.43 ^b	2.21 \pm 0.55	3.25 \pm 0.84 ^b

ABC: área bajo la curva; C_{max}: máxima concentración del fármaco en plasma después de una única dosis; t_{1/2}: semivida terminal; TMP_{iv}: tiempo medio de permanencia tras una administración i.v.; V_{ec}: volumen de distribución aparente en estado de equilibrio; CL: aclaramiento

^a Datos combinados de los estudios de fase 1 y de fase 2/3

^b No se pudo calcular el valor de recuperación para un sujeto.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar la capacidad cancerígena o genotóxica de Jivi, ni estudios para determinar los efectos de Jivi en la fertilidad. En los estudios de toxicidad de administración de dosis múltiples no se observó ningún efecto en los órganos reproductores de los machos y las hembras. Los estudios de genotoxicidad realizados con el componente PEG de Jivi no mostraron indicios de genotoxicidad.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

No se observó ningún efecto adverso en ratas inmunodeficientes tratadas por inyección con Jivi (40–1200 UI/kg/inyección), dos veces por semana durante 26 semanas. No se detectó ningún indicio de acumulación del componente PEG de Jivi por tinción inmunohistoquímica en el cerebro (incluido el plexo coroideo), el bazo o los riñones en los animales sacrificados a las 13 y 26 semanas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

En un estudio clínico internacional (con inclusión de Estados Unidos) se evaluó la eficacia de Jivi para el tratamiento a demanda, el manejo perioperatorio de hemorragias y la profilaxis sistemática en sujetos varones con hemofilia A severa ≥ 12 años. Eran aptos para el ensayo los sujetos inmunocompetentes con hemofilia A severa (actividad del factor VIII $< 1\%$) y sin antecedentes de inhibidores del factor VIII.

Estudio 1 (NCT01580293): Estudio multinacional, sin enmascaramiento, no controlado y parcialmente aleatorizado de pacientes tratados previamente (PTP), adolescentes y adultos (de 12 a 65 años de edad) (≥ 150 días de exposición [DE]) compuesto de tres partes: Parte A (semanas 0-36)³; una fase opcional de prolongación para sujetos que completaron la parte A, para acumular al menos 100 DE; y parte B, una fase quirúrgica.

En la parte A del estudio se evaluaron la FC (dosis única de 60 UI/kg), la seguridad y la eficacia de Jivi para el tratamiento a demanda y la profilaxis sistemática (tabla 5). Un total de 134 PTP (12 a 65 años de edad, incluidos 13 sujetos de 12 a 17 años) recibieron al menos una infusión de Jivi. Ciento treinta y dos (132) sujetos fueron evaluables en cuanto a la eficacia; de estos, 126 (94%) sujetos (grupo de profilaxis: n = 108; grupo a demanda: n = 18) completaron las 36 semanas de tratamiento en la parte A. La variable principal de la eficacia fue la tasa anualizada de hemorragias (TAH).

Un total de 121 sujetos recibieron tratamiento durante la fase de prolongación del estudio 1 (107 sujetos recibieron profilaxis; 14 sujetos continuaron el tratamiento episódico [a demanda]).

En la parte B se evaluaron la seguridad y eficacia de Jivi en cuanto a la hemostasia durante procedimientos quirúrgicos mayores. Diecisiete sujetos participaron en la parte B del estudio 1.

Tabla 5: Resumen del estudio 1 para PTP adolescentes y adultos (≥ 12 años de edad)

	Parte A (n = 132)	
	A demanda (n = 20)	Profilaxis ^a (n = 112)
Edad: mediana (años)	48	33
Tratamiento previo con factor VIII tipo: N (%)		
	Profilaxis a demanda (tratamiento episódico)	
	20 (100.0%) 0 (0%)	23 (20.5%) 89 (79.5%)
N.º de articulaciones indicadoras al inicio del estudio (media \pm desv. est.)	2.5 \pm 2.1	1.5 \pm 1.5
Antecedentes de hemorragia articular (media \pm desv. est. de hemorragias articulares durante 12 meses antes del estudio)	23.6 \pm 18.8	9.5 \pm 15.2
Duración total del tratamiento (período de eficacia principal)	36 semanas	26 semanas ^b
Población IdT para el análisis de eficacia principal	20	110 ^b

^a Abarca todos los esquemas profilácticos (semanas 0-36); 2 pacientes se retiraron después de una única infusión

^b Duración total del tratamiento: Grupo de profilaxis: semanas 0-10 (fase de preinclusión durante la cual todos los sujetos habían de recibir el mismo esquema: 25 UI/kg 2x/semana) (n = 112), y semanas 10-36 (los pacientes fueron aleatorizados para recibir los distintos esquemas posológicos en función de la frecuencia de sus hemorragias). Período de eficacia principal: 26 semanas, n = 110. Dos sujetos abandonaron el estudio anticipadamente durante el período de preinclusión.

Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

En la parte A (semanas 0-36) se trató a un total de 388 episodios hemorrágicos con Jivi en el grupo a demanda y 317 episodios hemorrágicos en los grupos de profilaxis (tabla 6, abajo). Durante la fase de prolongación, 14 sujetos que recibían tratamiento a demanda y 107 sujetos tratados con profilaxis sistemática habían presentado 514 y 428 hemorragias en total, respectivamente, en la fecha de corte para el análisis intermedio.

Aproximadamente el 90% de las hemorragias fueron tratadas satisfactoriamente con 1 o 2 infusiones en los grupos a demanda y de profilaxis (tabla 6). La respuesta al tratamiento fue similar en la fase de prolongación.

Tabla 6: Estudio 1: Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

Características de los episodios hemorrágicos	Parte A	
	A demanda n = 20	Profilaxis total n = 112
Número total de hemorragias tratadas	388 ^a	317 ^a
1 infusión	309 (80%)	263 (83%)
2 infusiones	45 (12%)	22 (7%)
≥3 infusiones	34 (8.8%)	32 (10.1%)
Número de hemorragias con evaluación	384	310
Número de respuestas al tratamiento de episodios evaluadas como “excelentes” o “buenas” (%)	253 (66%)	256 (83%)
Número de respuestas al tratamiento de episodios evaluadas como “excelentes” o “buenas” (%)	509 (73.3%)	
Número de respuestas al tratamiento de episodios evaluadas como “moderadas”	162 (23.3%)	
Número de respuestas al tratamiento de episodios evaluadas como “deficientes”	23 (3.3%)	

Definiciones:

Excelente: Alivio repentino del dolor y/o mejoría en los indicios de hemorragia sin administración adicional de infusiones

Buena: Alivio definitivo del dolor y/o mejoría en los indicios de hemorragia, pero posiblemente se requirió más de una infusión para la resolución completa

Moderada: Mejoría probable o leve, con al menos una infusión adicional para la resolución completa

Deficiente: Ninguna mejoría o empeoramiento de la situación

^a Se dispone de escasa información para dos hemorragias del grupo a demanda y una hemorragia del grupo de profilaxis.

Manejo perioperatorio

Un total de 17 sujetos se sometieron satisfactoriamente a 20 cirugías mayores en la parte B del estudio 1 (14 sujetos con 17 intervenciones) o el estudio de prolongación (3 sujetos con 3 intervenciones) tras recibir Jivi para la hemostasia. Hubo 6 cirugías no ortopédicas y 14 cirugías ortopédicas (3 artroplastias, 6 reemplazos de articulaciones, 3 sinovectomías y otros 2 procedimientos de articulaciones). El tratamiento con Jivi brindó un control hemostático “bueno” o “excelente” durante las 20 cirugías mayores. Las dosis iniciales de Jivi administradas antes de la cirugía oscilaron entre 2500 y 5000 UI. La mediana de la dosis total por cirugía fue de 219 UI/kg, con una mediana de 35 UI/kg/infusión y una mediana de 7 infusiones por cirugía (hasta 3 semanas). La mediana del número de infusiones el día de la cirugía fue 2 (intervalo: 1-3).

Durante la parte A del estudio 1 se realizaron otras 17 cirugías menores en 10 sujetos. La idoneidad de la hemostasis durante las cirugías menores se clasificó como “buena” o “excelente” en todos los casos comunicados.

Profilaxis sistemática

En el estudio 1, la evaluación principal de la eficacia se basó en 110 sujetos que recibieron Jivi para la profilaxis sistemática durante las semanas 10-36 de la parte A; de estos, 107 sujetos participaron en la fase de prolongación opcional.

Todos los sujetos (n = 110) de las ramas de profilaxis iniciaron el tratamiento con infusiones dos veces por semana de 25 UI/kg durante 10 semanas (fase de preinclusión). Después de la fase de preinclusión (semanas 0-10), los sujetos (97 de 110; 88%) que sufrieron ≤1 hemorragias intercurrentes durante las primeras 10 semanas de tratamiento eran aptos para aleatorización a un esquema de administración menos frecuente; 86 fueron aleatorizados 1:1 (n = 43 a una u otra rama) para tratamiento cada 5 días (45-60 UI/kg) o cada 7 días durante otras 26 semanas (semanas 10-36; 6.5 meses) (tabla 7). Se recomendó hacer ajustes de dosis para los sujetos aleatorizados que sufrieran dos hemorragias articulares y/o musculares dentro de un intervalo de 10 semanas durante las semanas 10-36; tales ajustes consistieron en el aumento de la dosis hasta 60 UI/kg o el aumento de la frecuencia de administración.

El 12% de los sujetos (n = 13) que sufrieron ≥2 hemorragias espontáneas durante la fase de preinclusión de 10 semanas no fueron aptos para la aleatorización y continuaron con la frecuencia de administración de 2 veces por semana en dosis más altas (30-40 UI/kg) durante las otras 26 semanas. Nueve (n = 9) de los 13 sujetos recibían profilaxis previa y presentaron una mayor media del número de hemorragias en los 12 meses previos al ingreso en el estudio (17.4), en comparación con una media de 5-7 hemorragias para todos los demás pacientes aptos para la aleatorización a esquemas de administración menos frecuentes. La mediana del número acumulado de días en el estudio (parte A más prolongación) fue de 716 (intervalo: 0 a 952 días), con una mediana del número de días de exposición de 137 (intervalo: 1 a 309 DE). En la tabla 7 se resume la dosis profiláctica por esquema de tratamiento.

En las semanas 10-36 de la parte A, la mayoría (99/110 [90%]) de los sujetos no cambió sus esquemas de tratamiento. Todos los sujetos aleatorizados al esquema de cada 5 días (43/43 sujetos) o asignados al esquema de 2 veces por semana (24/24 sujetos) continuaron en su rama de tratamiento asignado hasta la semana 36. No se estableció el éxito del tratamiento en la rama de cada 7 días. La tabla 8 contiene las TAH según el esquema. Durante la fase de prolongación del estudio 1, la mediana de la dosis profiláctica se mantuvo a lo largo de la mediana de la duración de 1.3 años (intervalo: 0.1-1.9 años).

Tabla 7: Estudio 1: Tratamiento profiláctico en adolescentes y adultos; exposición al tratamiento

Sujetos por esquema (n)	Semanas 10-36 ^a de la parte A		
	2 veces por semana 30-40 UI/kg		Cada 5 días (45-60 UI/kg) n = 43
	Aptos para aleatorización ^b n = 11	No aptos para aleatorización ^c n = 13	
Mediana de dosis profilácticas/infusión (intervalo)	30.6 UI/kg (29-41 UI/kg)	39.2 UI/kg (33-42 UI/kg)	45.3 UI/kg (39-58 UI/kg)

^a Período de eficacia principal: 26 semanas

^b Aptos para aleatorización: Los sujetos completaron la fase de preinclusión una vez que se llenó el cupo para las ramas de tratamiento cada 5 y 7 días; permanecieron en la rama de 2x/semana

^c No aptos para aleatorización: Sujetos con ≥2 hemorragias espontáneas durante las primeras 10 semanas

Un análisis que comparó las TAH entre el grupo a demanda y los distintos esquemas de profilaxis indicó que la TAH se redujo significativamente en un 88.2% en la rama de tratamiento cada 5 días ($p < 0.0001$) frente a la rama de tratamiento a demanda. No se observó ninguna diferencia significativa en las TAH entre las ramas de tratamiento de dos veces por semana y de intervalos prolongados. Diecinueve (19) de los 43 sujetos en el grupo de tratamiento cada 5 días (44%) no presentaron ningún episodio hemorrágico durante las semanas 10-36.

Tabla 8: Estudio 1: TAH^a por esquema de tratamiento en la población IDT de adultos y adolescentes

Esquema de tratamiento (n)		Estudio principal (semana 10-36)			Sujetos sin ninguna hemorragia, % (n)	
		Tipo de hemorragia				
		Total	Espontánea	Articular		
2 veces por semana 30–40 UI/kg	Aptos para aleatorización (11)	Mediana (Q1; Q3)	1.9 (0.0; 5.2)	0.0 (0.0; 1.9)	1.9 (0.0; 5.2)	46% (5)
		Media (desv. est.)	2.2 (2.7)	1.2 (2.2)	2.2 (2.7)	
	No aptos para aleatorización (13)	Mediana (Q1; Q3)	4.1 (2.0; 10.6)	3.9 (0.0; 4.1)	4.0 (2; 8.0)	15% (2)
		Media (desv. est.)	7.2 (7.5)	3.9 (4.3)	5.2 (4.8)	
Cada 5 días 45 – 60 UI/kg (43)		Mediana (Q1; Q3)	1.9 (0.0; 4.2)	0.0 (0.0; 4)	1.9 (0.0; 4)	44% (19)
		Media (desv. est.)	3.3 (4.3)	1.8 (2.6)	2.5 (3.5)	
A demanda ^b (20)		Mediana (Q1; Q3)	24.1 (17.8; 37.3)	14.3 (7.3; 22.7)	16.3 (11.6; 30.3)	0 (0)
		Media (desv. est.)	28.8 (17.8)	17.2 (13.2)	22.2 (16.7)	

^a La TAH se calculó a partir de la duración del tratamiento en el esquema de tratamiento asignado.

^b El período de tratamiento a demanda fue las semanas 0-36.

15 BIBLIOGRAFÍA

- Church N, Leong L, Katterle Y, et al. Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used assays: results from an international laboratory study. *Haemophilia*. 2018;00:1-10. <http://doi.org/10.1111/hae.13564>
- Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(4):488-496. doi:10.1111/jth.12506.
- Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15:411-419.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Presentación

Jivi está disponible en forma de polvo liofilizado en viales de vidrio de un solo uso (un vial por caja). Se suministra con un adaptador de vial estéril dotado de filtro de 15 micrómetros y una jeringa con cilindro de vidrio precargada con diluyente; juntos, estos componentes actúan como sistema de reconstitución sin aguja. La jeringa de diluyente precargada contiene agua estéril para inyección, USP. En el envase se suministra también un juego de administración. Tamaños disponibles:

Concentración nominal (UI)	Diluyente (ml)	Número NDC del kit	Código de color
500	2.5	0026-3942-25	Verde
1000	2.5	0026-3944-25	Rojo
2000	2.5	0026-3946-25	Amarillo
3000	2.5	0026-3948-25	Gris

En la etiqueta de cada vial de Jivi se indica la actividad real del factor VIII en UI.

El vial del producto y la jeringa de diluyente no están fabricados con látex de caucho natural.

Conservación y manipulación

Producto tal como se envasa para la venta

- Conserve Jivi a temperaturas de entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) hasta por 24 meses a partir de la fecha de fabricación. No lo congele. Dentro de este intervalo, Jivi puede conservarse por un único período de hasta 6 meses a temperaturas de hasta +25 °C (77 °F).
- Anote la fecha de inicio de la conservación a temperatura ambiente en la caja del producto sin abrir. Una vez que el producto se haya conservado a temperatura ambiente, no lo vuelva a poner en el refrigerador. En este caso, la vida útil termina después de la conservación a temperatura ambiente durante 6 meses o después de la fecha de vencimiento indicada en el vial del producto (lo que ocurra primero).
- No use Jivi después de la fecha de vencimiento indicada en el vial.
- Proteja Jivi de la exposición extrema a la luz y conserve el vial con el polvo liofilizado en la caja antes de usarlo.

Producto después de la reconstitución

- Administre Jivi reconstituido lo antes posible. Si no va a administrar Jivi reconstituido inmediatamente, consérvelo a temperatura ambiente durante no más de 3 horas.
- No use Jivi si la solución reconstituída está turbia o contiene partículas.
- Utilice el juego de administración que se suministra.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

- Aconseje al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (información para el paciente e instrucciones de uso).
- Existe la posibilidad de que se presenten reacciones de hipersensibilidad con Jivi [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. Advierta a los pacientes de los indicios precoces de reacciones de hipersensibilidad (entre estos, opresión del pecho o la garganta, mareos, hipotensión leve y náuseas durante la infusión), que pueden progresar a la anafilaxia. Aconseje a los pacientes que interrumpan el uso del producto si se presentan estos síntomas y que busquen de inmediato tratamiento de emergencia con medidas de reanimación tales como la administración de epinefrina y oxígeno.
- En cualquier momento del tratamiento de un paciente que tenga hemofilia A podría ocurrir la formación de inhibidores [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico o centro de tratamiento para su posterior tratamiento y/o evaluación si presentan una falta de respuesta clínica al tratamiento de reposición del factor VIII, ya que esta podría ser una manifestación de la presencia de un inhibidor.
- Existe la posibilidad de que se presenten reacciones alérgicas al polietilenglicol (PEG), el cual es uno de los componentes de Jivi. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico o centro de tratamiento si no presentan una respuesta clínica con su dosis habitual [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Reacciones adversas (6.1)].
- Aconseje a los pacientes que desechen todos los equipos (incluido cualquier producto sin usar) en un recipiente adecuado.
- Aconseje a los pacientes que consulten con su profesional de la salud antes de viajar. Aconseje a los pacientes que al viajar lleven consigo una provisión de Jivi que sea suficiente para cumplir con su esquema de tratamiento actual.

Prospecto para pacientes aprobado por la FDA

Información para pacientes

Jivi

factor antihemofílico (recombinante), PEGilado-auci

En este folleto se resume la información importante sobre Jivi con adaptador del vial. Léalo atentamente antes de usar este medicamento. Esta información no reemplaza la consulta con su profesional de la salud ni incluye toda la información importante sobre Jivi. Si tiene alguna pregunta después de leerlo, consulte con su profesional de la salud.

No intente realizar una autoinfusión a menos que su profesional de la salud o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.

¿Qué es Jivi?

Jivi es un medicamento inyectable indicado para reponer el factor de coagulación (factor VIII o factor antihemofílico) faltante en las personas que tienen hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Jivi se usa para tratar y controlar las hemorragias en adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores) que tienen hemofilia A y han sido tratados previamente. Puede que su profesional de la salud también le administre Jivi cuando usted tenga una operación. Si se usa regularmente (como profilaxis), Jivi puede reducir la cantidad de episodios hemorrágicos en adultos y adolescentes que tienen hemofilia A.

Jivi no es apto para niños <12 años de edad ni para pacientes no tratados previamente.

Jivi no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

¿Quiénes no deberían usar Jivi?

No deberá usar Jivi si:

- tiene alergia a los roedores (como ratones y hámsteres);
- tiene alergia a cualquiera de los ingredientes de Jivi.

¿Qué debo decirle a mi profesional de la salud antes de usar Jivi?

Menciónesele a su profesional de la salud:

- Todas las afecciones médicas que tenga o haya tenido.
- Todos los medicamentos que use, incluidos todos los que se adquieren con o sin receta médica (como por ejemplo medicamentos de venta libre, suplementos o remedios a base de hierbas).
- Si está embarazada o planificando un embarazo. Se desconoce si Jivi puede dañar al bebé en gestación.
- Si está amamantando. No se sabe si Jivi pasa a la leche.
- Si le han dicho que tiene inhibidores del factor VIII.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Jivi?

Los efectos secundarios frecuentes de Jivi son dolor de cabeza, tos, náuseas y fiebre.

Durante el tratamiento con Jivi podrían presentarse reacciones alérgicas. Llame enseguida a su profesional de la salud y suspenda el tratamiento si tiene opresión en el pecho o la garganta, mareos, disminución de la presión arterial o náuseas. Existe la posibilidad de que se presenten reacciones alérgicas al polietilenglicol (PEG), el cual es uno de los componentes de Jivi.

Su cuerpo también puede formar anticuerpos (llamados “inhibidores”) contra Jivi, que podrían impedir que Jivi funcione correctamente. Consulte con su profesional de la salud para asegurarse de que se le monitoree atentamente con análisis de sangre para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII.

Si no logra controlar su sangrado con su dosis habitual de Jivi, consulte inmediatamente con su médico. Quizás se le hayan formado inhibidores del factor VIII o anticuerpos contra el PEG; puede que su médico le haga pruebas para confirmar si esto es cierto.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Jivi. Puede pedirle a su profesional de la salud información destinada a estos profesionales.

Informe a su profesional de la salud sobre cualquier efecto secundario que le moleste o no desaparezca.

¿Cuáles son las concentraciones de Jivi?

Jivi con 2.5 ml de agua estéril para inyección (AEPI) está disponible en cuatro concentraciones distintas, expresadas en unidades internacionales (UI): 500 UI, 1000 UI, 2000 UI y 3000 UI. Las cuatro concentraciones distintas están codificadas con colores, de la siguiente manera:

Verde	500 UI con 2.5 ml AEPI
Rojo	1000 UI con 2.5 ml AEPI
Amarillo	2000 UI con 2.5 ml AEPI
Gris	3000 UI con 2.5 ml AEPI

¿Cómo debo conservar Jivi?

No congele Jivi.

Conserve Jivi a temperaturas de entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) hasta por 24 meses a partir de la fecha de fabricación. Dentro de este intervalo, Jivi puede conservarse por un período de hasta 6 meses a temperaturas de hasta +25 °C (77 °F).

Anote con letra clara la fecha de inicio de la conservación a temperatura ambiente en la caja del producto sin abrir. Una vez que el producto se haya conservado a temperatura ambiente, no lo vuelva a poner en el refrigerador. En este caso, la vida útil del producto termina después de la conservación a temperatura ambiente durante 6 meses o después de la fecha de vencimiento indicada en el vial del producto (lo que ocurra primero). Conserve los viales en su caja original y protéjalos de la exposición extrema a la luz.

Administre Jivi reconstituido lo antes posible. En caso contrario, consérvelo a temperatura ambiente durante no más de 3 horas.

Deseche todo Jivi que quede sin usar después de la fecha de vencimiento.

No use Jivi reconstituido si no está transparente.

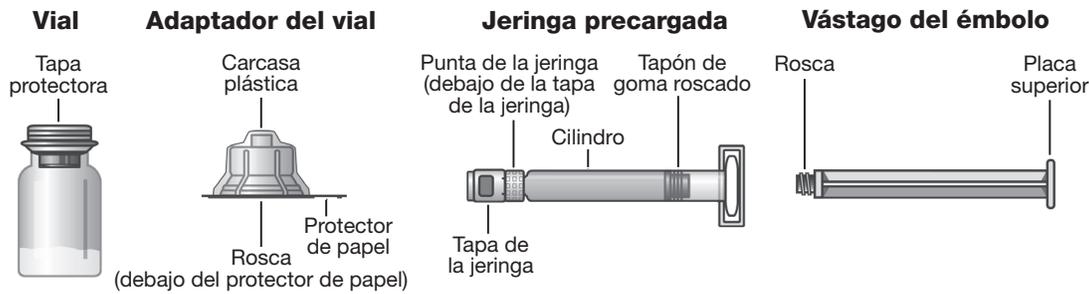
¿Qué más debo saber sobre Jivi y la hemofilia A?

A veces los medicamentos se recetan para fines distintos de los enunciados aquí. No use Jivi para tratar una afección para la cual no haya sido recetado. No comparta Jivi con otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted tiene.

Este folleto resume la información más importante sobre Jivi escrita para profesionales de atención médica.

Instrucciones de uso

Jivi-factor antihemofílico (recombinante), PEGilado-aucI



No intente administrarse una infusión a menos que su profesional de la salud o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.

Cumpla siempre las instrucciones específicas que le dé su profesional de la salud. Los pasos que se indican a continuación son pautas generales para usar Jivi. Si tiene dudas acerca de los procedimientos, llame a su profesional de la salud antes de usarlo.

Si no logra controlar el sangrado después de usar Jivi, llame inmediatamente a su profesional de la salud.

Su profesional de la salud le recetará la dosis que usted debe recibir.

Puede que su profesional de la salud necesite realizar análisis de sangre de vez en cuando.

Hable con su profesional de la salud antes de viajar. Haga planes para llevar consigo suficiente Jivi para su tratamiento durante este período.

Lea las instrucciones pormenorizadas a continuación para reconstituir (mezclar) Jivi con el adaptador del vial. Siga el folleto de instrucciones específicas de la infusión adjunto al juego de infusión que se suministra.

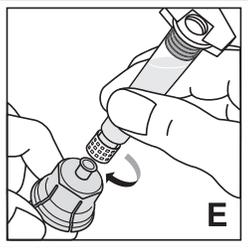
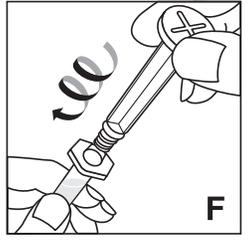
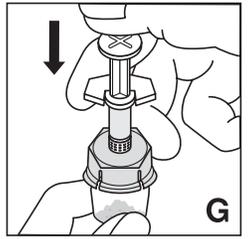
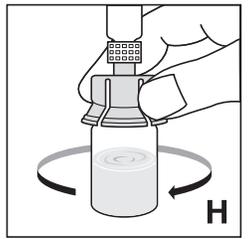
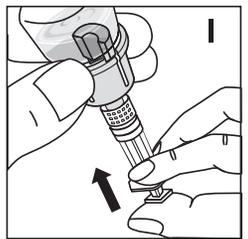
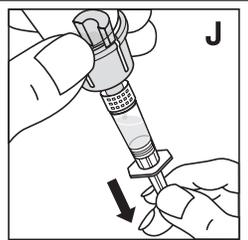
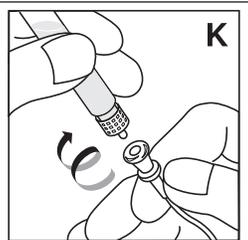
Manipule Jivi con cuidado. Deseche todos los materiales (incluido cualquier parte que sobre del producto Jivi reconstituido) en un recipiente adecuado.

Use únicamente los componentes para reconstitución y administración que se suministran con cada envase de Jivi. Si un envase está abierto o dañado, no utilice este componente. Si no se pueden usar estos componentes, comuníquese con su profesional de la salud. Reúna todos los materiales que necesite para la infusión.

Reconstitución

Trabaje siempre sobre una superficie limpia y plana, y lávese las manos antes de realizar los siguientes procedimientos.

<p>1. Antes de abrir la jeringa de diluyente y el vial de concentrado, entibiélos hasta una temperatura que no supere los 37 °C (99 °F).</p> <p>2. Quite la tapa protectora del vial (A). De forma aséptica, limpie el tapón de goma con una toallita de alcohol estéril teniendo cuidado de evitar el contacto con el tapón.</p>	<p>A</p>
<p>3. Coloque el vial del producto sobre una superficie antideslizante firme. Quite el protector de papel que cubre la carcasa plástica del adaptador del vial. <u>No quite el adaptador de la carcasa plástica.</u> Mientras sujeta la carcasa del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presiónela firmemente hacia abajo (B). El adaptador encajará sobre la tapa del vial. <u>No quite la carcasa del adaptador durante este paso.</u></p>	<p>B</p>
<p>4. Mientras sostiene la jeringa por el cilindro, desprenda la tapa que cubre la punta de la jeringa (C). <u>No toque la punta de la jeringa con la mano ni con ninguna otra superficie.</u> Deje la jeringa a un lado para usarla posteriormente.</p>	<p>C</p>
<p>5. Ahora quite y deseche la carcasa plástica del adaptador (D).</p>	<p>D</p>

<p>6. Conecte la jeringa precargada al adaptador del vial enroscándola en sentido horario (E).</p>	
<p>7. Saque de la caja el vástago del émbolo de plástico transparente. Sujete el vástago del émbolo por la placa superior. <u>Evite tocar los lados y las roscas del vástago del émbolo.</u> Conecte el vástago del émbolo girándolo en sentido horario en el tapón de goma roscado de la jeringa precargada (F).</p>	
<p>8. Inyecte el diluyente empujando <u>lentamente</u> el vástago del émbolo hacia abajo (G).</p>	
<p>9. Gire suavemente el vial hasta que se haya disuelto todo el polvo de todos los lados del vial (H). <u>No agite el vial.</u> Asegúrese de que todo el polvo esté completamente disuelto. <u>No use la solución si contiene partículas visibles o está turbia.</u></p>	
<p>10. Empuje el émbolo hacia abajo para volver a introducir todo el aire en el vial. Luego, manteniendo el émbolo sujetado, gire el vial con la jeringa boca abajo (invertida) de modo que ahora el vial esté por encima de la jeringa (I). Agrupamiento: El agrupamiento es el proceso de combinar el contenido de múltiples viales en una jeringa. Si la dosis requiere más de un vial, reconstituya cada vial con la jeringa de diluyente que se suministra (como se describe arriba). Para combinar el contenido de los viales, vierta las soluciones en una jeringa plástica más grande (que no se suministra) y adminístrese la dosis de la manera habitual.</p>	
<p>11. Filtre el producto reconstituido para eliminar las posibles partículas presentes en la solución. La filtración se efectúa mediante el adaptador del vial. Extraiga toda la solución hacia la jeringa a través del adaptador del vial; para esto, retraiga el vástago del émbolo con un movimiento lento y uniforme (J). Inclíne el vial a un lado y hacia atrás para garantizar que se haya extraído toda la solución hacia la abertura grande del tapón de goma y al interior de la jeringa. Extraiga la mayor cantidad de aire posible antes de retirar la jeringa del vial; para esto, empuje lenta y cuidadosamente el aire al interior del vial.</p>	
<p>12. Gire la jeringa con el vástago del émbolo en sentido antihorario para desconectarla del adaptador del vial. Conecte la jeringa al juego de infusión que se suministra e inyecte el producto reconstituido por vía intravenosa (K). NOTA: siga las instrucciones suministradas con el juego de infusión.</p>	

Velocidad de administración

Generalmente se puede infundir toda la dosis de Jivi en el transcurso de 1 a 15 minutos. La velocidad máxima es de 2.5 ml por minuto. Su profesional de la salud determinará la velocidad de administración más adecuada para usted.

Recursos de Bayer a la disposición del paciente:

Para notificar reacciones adversas, llame a Bayer Medical Communications al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937).

Para recibir más información sobre el producto, llame al servicio de atención al cliente de Jivi: 1-888-606-3780.

Línea de ayuda para reembolsos (Bayer Reimbursement HELPLine): 1-800-288-8374

Para obtener más información, visite <http://www.Jivi.com>

Bayer HealthCare LLC

Whippany, NJ 07981, EE. UU.

Licencia estadounidense n.º 0008

6710900MS1