

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar JIVI de forma segura y eficaz. Consulte la información para prescribir completa de JIVI.

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

----- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES -----

Indicaciones y uso (1)	5/2025
Posología y forma de administración (2.1)	5/2025
Advertencias y precauciones (5.3)	5/2025

----- INDICACIONES Y USO -----

JIVI es un concentrado de Factor VIII derivado de ADN recombinante, indicado para su uso en adultos y pacientes pediátricos (a partir de 7 años) que padecen hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII) previamente tratados para lo siguiente:

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

Limitaciones de uso

JIVI no está indicado para su uso en los siguientes casos:

- Niños menores de 7 años debido a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y/o pérdida de eficacia. (1, 8.4)
- Pacientes que no recibieron tratamiento previo (PUP). (1)
- Tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. (1)

----- POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN -----

Solo para uso intravenoso tras reconstitución.

Control de episodios de hemorragia y manejo perioperatorio

- Recuperación esperada: una unidad por kilogramo de peso corporal de JIVI aumentará el nivel de Factor VIII en 2 unidades internacionales por decilitro (IU/dL). Cada vial de JIVI contiene la cantidad indicada de Factor VIII recombinante en IU. (2.1)
- Dosis requerida (IU) = peso corporal (kg) × aumento deseado del Factor VIII (% de lo normal o IU/dL) × recíproco de la recuperación esperada (o recuperación observada, si se dispone de ella). (2.1)
- Incremento estimado de Factor VIII (IU/dL o % de lo normal) = [dosis total (IU)/peso corporal (kg)] × 2 (IU/dL por IU/kg). (2.1)

Profilaxis sistemática

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años):

- El esquema inicial recomendado es de 30–40 IU/kg, dos veces por semana. (2.1)
- Con base en los episodios de hemorragia:
 - El esquema puede ajustarse a 45-60 IU/kg cada 5 días.
 - Un esquema puede ajustarse individualmente a dosis más o menos frecuentes. (2.1)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: CONTENIDO *

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología recomendada
- 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 Formación de anticuerpos neutralizantes
- 5.3 Respuesta inmunitaria al polietilenglicol (PEG)
- 5.4 Análisis clínicos de monitoreo

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Niños (de 7 a menos de 12 años):

- El esquema inicial recomendado es de 60 IU/kg, dos veces por semana.
- Ajustar la dosis según la respuesta clínica y/o la recuperación del paciente. (2.1, 5.3)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

JIVI está disponible como polvo liofilizado en viales de un solo uso que contienen nominalmente 500, 1000, 2000, 3000 o 4000 IU.(3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

No utilizar en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, polietilenglicol (PEG), a las proteínas de ratón o hámster u otros componentes del producto.(4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones alérgicas intensas. Monitorear a los pacientes para detectar síntomas de hipersensibilidad. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, interrumpir el tratamiento con JIVI y administrar el tratamiento adecuado. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden estar relacionadas con anticuerpos contra el polietilenglicol (PEG). (5.1, 5.3)
- Se ha producido el desarrollo de 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 esperaba con la dosis administrada, realizar un ensayo que mida la concentración del inhibidor del Factor VIII.(5.2, 5.3)
- La respuesta inmunitaria al PEG, manifestada como síntomas de hipersensibilidad aguda y/o pérdida del efecto del fármaco, se ha observado tras la administración de JIVI. Suspenda el tratamiento con JIVI y cambie a los pacientes a un producto antihemofílico diferente.(5.3, 6.1)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥5%) fueron dolor de cabeza, fiebre, tos y dolor abdominal. (6)

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

----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

Uso pediátrico: Se ha observado un mayor aclaramiento, una vida media más corta y una menor recuperación incremental del Factor VIII en niños menores de 12 años. (8.4)

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

Revisado: 5/2025

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 Farmacodinamia
- 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

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la Información para prescribir completa.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLET

1 INDICACIONES Y USO

JIVI está indicado para su uso en adultos y pacientes pediátricos (a partir de 7 años) que padecen hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII) previamente tratados para lo siguiente:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de hemorragia
- Manejo perioperatorio de hemorragias
- Profilaxis sistemática para disminuir la frecuencia de los episodios de hemorragia

Limitaciones de uso

JIVI no está indicado para su uso en los siguientes casos:

- Niños menores de 7 años debido a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y/o pérdida de eficacia (*véase Uso en poblaciones específicas (8.4)*)
- Pacientes que no recibieron tratamiento previo (PUP)
- Tratamiento de la enfermedad de von Willebrand

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para uso intravenoso tras reconstitución.

2.1 Posología recomendada

- La etiqueta de cada vial de JIVI indica la potencia del Factor VIII en unidades internacionales (IU). Una IU se define según la norma internacional actual de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para el concentrado de Factor VIII.
- La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, de la localización y la magnitud de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El control cuidadoso del tratamiento sustitutivo es especialmente importante en casos de cirugía mayor o episodios de hemorragia potencialmente mortales.
- La asignación de potencia para JIVI se determina mediante un ensayo de sustrato cromogénico.
- Monitorear la actividad del Factor VIII de JIVI en plasma utilizando un ensayo cromogénico de sustrato validado o un ensayo de coagulación en una fase validado (*véase Advertencias y precauciones (5.4)*).
- El cálculo de la dosis necesaria de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 IU de Factor VIII por kilogramo de peso corporal aumenta el nivel plasmático de Factor VIII en 2 IU/dL.
- Calcular la dosis necesaria para el tratamiento a demanda y el control de hemorragias y el manejo perioperatorio mediante la siguiente fórmula:

Dosis requerida (IU) = peso corporal (kg) × aumento deseado del Factor VIII (% de lo normal o IU/dL) × recíproco de la recuperación esperada (o recuperación observada, si se dispone de ella) (p. ej., 0.5 para una recuperación de 2 IU/dL por IU/kg)

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

Incremento estimado de Factor VIII (IU/dL o % de lo normal) = [dosis total (IU)/peso corporal (kg)] × 2 (IU/dL por IU/kg)

- Ajustar la dosis y la frecuencia a la respuesta clínica del paciente. Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, vida media, recuperación incremental y ABC [área bajo la curva]) y clínicas a JIVI.
- La dosis máxima total recomendada por infusión es de aproximadamente 6000 IU (redondeada al tamaño del vial) (*véase Estudios clínicos (14)*).

Tratamiento a demanda y control de episodios de hemorragia

En la [Tabla 1](#) se ofrece una guía de dosificación de JIVI para el tratamiento a demanda y el control de episodios de hemorragia. El objetivo del tratamiento es mantener un nivel de actividad del Factor VIII plasmático igual o superior a los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en IU/dL) indicados en la [Tabla 1](#).

Tabla 1: Dosificación para el control de episodios de hemorragia

Grado de hemorragia Hemorragia/evento hemorrágico	Nivel de Factor VIII requerido (IU/dL o % de lo normal)	Dosis (IU/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
Moderada (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 o intratorácicas, hemorragias gastrointestinales, hemorragias del sistema nervioso central, hemorragias en los espacios retrofaríngeo o retroperitoneal, o en la vaina del psoas ilíaco, hemorragia con peligro para la vida o las extremidades)	60–100	30–50	Repetir cada 8–24 horas	Hasta que se resuelva la hemorragia

Manejo perioperatorio de hemorragias

En la Tabla 2 se ofrece una guía para la dosificación de JIVI durante la cirugía (manejo perioperatorio). El objetivo del tratamiento es mantener un nivel de actividad del Factor VIII plasmático igual o superior a los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en IU/dL) indicados en la Tabla 2. Durante una cirugía mayor, se recomienda encarecidamente monitorear con análisis clínicos apropiados, incluidos ensayos seriados de la actividad del Factor VIII (*véase Advertencias y precauciones (5.4)*).

Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Nivel de Factor VIII requerido (IU/dL o % de lo normal)	Dosis (IU/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, intratorácica o de reemplazo de articulación)	80–100 (en el pre- y posoperatorio)	40–50	Repetir cada 12–24 horas	Hasta que se complete la cauterización adecuada de la herida; posteriormente, continuar el tratamiento durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del Factor VIII del 30-60% (IU/dL)

Profilaxis sistemática

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años):

- El esquema inicial recomendado es de 30–40 IU/kg, dos veces por semana.
- Con base en los episodios de hemorragia:
 - El esquema puede ajustarse a 45-60 IU/kg cada 5 días.
 - Un esquema puede ajustarse individualmente a dosis más o menos frecuentes.

Niños (de 7 a menos de 12 años):

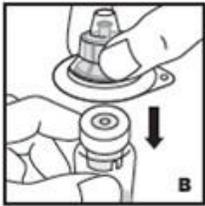
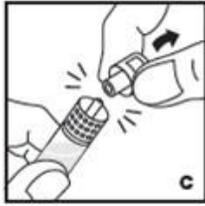
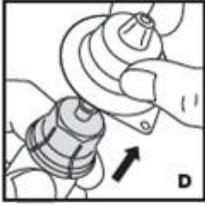
- El esquema inicial recomendado es de 60 IU/kg, dos veces por semana.
- Ajustar la dosis según la respuesta clínica y/o la recuperación del paciente (véase Advertencias y precauciones (5.3)).

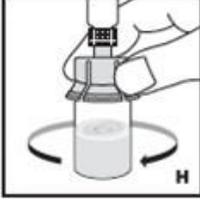
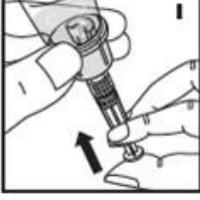
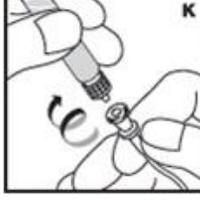
2.2 Preparación y reconstitución

Reconstituya y administre JIVI con los componentes suministrados con cada envase. Si algún componente del envase está abierto o dañado, no lo utilice.

Reconstitución

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

1. Entibie con las manos el vial de JIVI sin abrir y la jeringa de diluyente precargada hasta alcanzar una temperatura agradable (que no supere los 37 °C o 99 °F).	
2. Retire la tapa protectora del vial (A). De forma aséptica, limpie el tapón de goma con una toallita estéril impregnada en alcohol, teniendo cuidado de evitar el contacto con el tapón.	
3. Coloque el vial de producto sobre una superficie firme y antideslizante. 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>	
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 superficie.</u> Deje la jeringa a un lado para usarla posteriormente.	
5. Ahora retire y deseche la carcasa plástica del adaptador (D).	
6. Conecte la jeringa precargada al adaptador del vial enroscándola en sentido horario (E).	

<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. 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, mientras presiona el émbolo, gire el vial para que la jeringa quede boca abajo (invertida) de modo que el vial esté ahora arriba 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 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).</p> <p><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 (velocidad máxima 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, 3000 o 4000 IU de potencia del Factor VIII por vial.

Cada vial de JIVI está etiquetado con la potencia real del Factor VIII expresada en IU, determinada mediante un ensayo con sustrato cromogénico. 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 con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, polietilenglicol (PEG), a las proteínas de ratón o hámster u otros componentes del producto (*véase Descripción (11)*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad con JIVI, incluidas reacciones alérgicas graves. Monitorear 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 náusea. 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 (*véase Descripción (11)*). Los pacientes tratados con este producto pueden desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden estar relacionadas con anticuerpos contra el polietilenglicol (PEG) (*véase Advertencias y precauciones (5.3)*).

5.2 Formación de anticuerpos neutralizantes

Tras la administración de JIVI se han formado anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Monitoree atentamente a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del Factor VIII, utilizando 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, sospecha la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) (*véase Advertencias y precauciones (5.4)*).

5.3 Respuesta inmunitaria al polietilenglicol (PEG)

Se ha producido, con la administración de JIVI, una respuesta inmunitaria asociada a anticuerpos IgM anti-PEG, manifestada en forma de síntomas de hipersensibilidad aguda y/o pérdida del efecto del fármaco (*véase Advertencias y precauciones (5.1)*, *Reacciones adversas (6.1)* y *Uso en poblaciones específicas (8.4)*). En los ensayos clínicos, los anticuerpos IgM anti-PEG desaparecieron al cabo de 4 a 6 semanas. No se observó cambio alguno de la clase de inmunoglobulina, de IgM a IgG.

Un bajo nivel del Factor VIII después de la infusión, en ausencia de inhibidores del Factor VIII detectables, puede deberse a la pérdida del efecto del tratamiento relacionada con la alta actividad de los anticuerpos anti-PEG. En estos casos, suspenda el tratamiento con JIVI y cambie a los pacientes a un producto antihemofílico diferente.

Una recuperación reducida del Factor VIII después del inicio del tratamiento con JIVI puede deberse a la baja actividad transitoria de los anticuerpos IgM anti-PEG. En estos casos, aumentar la dosis de JIVI hasta que la recuperación del Factor VIII regrese a los niveles previstos.

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 (*véase 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 basados en 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 sobreestimación. 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 de Bethesda. Informe la actividad de los inhibidores en unidades Bethesda (UB).

6 REACCIONES ADVERSAS

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.

La base de datos de seguridad descrita en esta sección refleja la exposición de JIVI en cuatro estudios clínicos, Estudio 1 (estudio sobre seguridad y FC), Estudio 2 (PROTECT VIII), Estudio 3 (PROTECT Kids) y Estudio 4 (Alfa-PROTECT) (*véase Estudios clínicos(14)*). Un total de 256 pacientes recibieron JIVI.

Los pacientes 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 para el desarrollo de inhibidores. La mediana de días de exposición (DE) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 7 años) fue de 92 DE (intervalo: 1–309) por paciente.

Se notificaron reacciones adversas graves en 5 pacientes (<2%); todas ellas fueron reacciones de hipersensibilidad. De los 5 pacientes, 1 tenía 7 años o más (*véase anticuerpos contra el PEG*).

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$) fueron dolor de cabeza, fiebre, tos y dolor abdominal (*véase la Tabla 3*).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en estudios de JIVI*

Reacciones adversas	Todos los pacientes 2-65 años n (%) n=256	Pacientes ≥7 años n (%) n=208
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	12 (5%)	10 (5%)
Náusea	9 (4%)	9 (4%)
Vómito	11 (4%)	8 (4%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Reacciones en el lugar de inyección ^a	7 (3%)	6 (3%)
Fiebre	23 (9%)	13 (6%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	9 (4%)	4 (2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	3 (1%)	3 (1%)
Disgeusia	1 (0.4%)	0
Cefalea	32 (13%)	30 (14%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	5 (2%)	5 (2%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	22 (9%)	15 (7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Eritema ^b	3 (1%)	2 (1%)
Prurito	2 (0.8%)	1 (0.5%)
Erupción cutánea ^c	10 (4%)	5 (2%)
Trastornos vasculares		
Rubefacción	1 (0.4%)	1 (0.5%)

* Datos combinados de los Estudios 1, 2, 3 y 4.

^a Incluye prurito en el lugar de inyección, erupción en el lugar de inyección, dolor en el lugar de la infusión y prurito en el lugar de punción vascular

^b Incluye eritema y eritema multiforme

^c Incluye erupción cutánea y erupción papulosa

Immunogenicidad: Reacciones adversas asociadas con el anticuerpo antifármaco

La incidencia observada de los anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de los anticuerpos antifármaco sobre JIVI en los estudios descritos a continuación con la incidencia de los anticuerpos antifármaco en estudios con otros productos.

Se evaluó la inmunogenicidad durante ensayos clínicos con JIVI en 158 (incluidos pacientes quirúrgicos) pacientes adultos y pediátricos (≥12 años) con hemofilia A grave (actividad del Factor VIII <1%) tratados previamente y con exposición previa a concentrados del Factor VIII ≥150 DE. Había 108 pacientes pediátricos menores de 12 años tratados previamente (véase *Uso en poblaciones específicas (8.4)*).

Inhibidores del Factor VIII

En el Estudio 2, se notificó un inhibidor del Factor VIII (1.7 UB/mL) en 1 de 144 pacientes (*véase Advertencias y precauciones (5.2)*).

Anticuerpos contra el PEG

En el Estudio 2, la inmunogenicidad contra el PEG se evaluó mediante análisis de detección de anticuerpos y ELISA específicos de IgM anti-PEG. Un paciente (19 años) con asma acudió al cuarto día de exposición (DE) con una reacción clínica de hipersensibilidad tras la infusión de JIVI. El paciente refirió dolor de cabeza, dolor abdominal, falta de aliento y rubefacción, todo lo cual se resolvió tras 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 de 30 días.

En el Estudio 4 (de 7 a menos de 12 años), un paciente pediátrico presentó una alta actividad de los anticuerpos IgM anti-PEG (título 1:64) después de 2 DE, lo que estuvo asociado con un bajo nivel de Factor VIII después de la infusión y con la pérdida de eficacia. Los anticuerpos desaparecieron tras la interrupción del tratamiento y el paciente volvió a recibir JIVI 2 meses después.

Tres pacientes pediátricos presentaron anticuerpos IgM anti-PEG transitorios y de baja actividad (título máximo 1:4) durante los primeros 4 DE, lo que produjo una reducción en la recuperación de JIVI (recuperación mínima 0.8 kg/dL) en dos pacientes y datos no concluyentes en un paciente.

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 materna 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

Se han establecido la seguridad y la efectividad de JIVI en pacientes pediátricos a partir de 7 años tratados previamente. El uso de JIVI en este grupo etario estuvo respaldado por los hallazgos de tres estudios clínicos, Estudio 2 (PROTECT VIII), Estudio 3 (PROTECT Kids) y Estudio 4 (Alfa-PROTECT), que incluyeron 108 pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años y 12 pacientes pediátricos de 12 a menos de 17 años (*véase Reacciones adversas (6)*, *Farmacología clínica (12.3)* y *Estudios clínicos (14)*).

En el Estudio 3, con 48 pacientes pediátricos tratados previamente (PTP) menores de 7 años, se observaron reacciones adversas debidas a la respuesta inmunitaria al PEG en 10 pacientes (21%). En los 10 pacientes, se observó la pérdida del efecto del tratamiento debido a los anticuerpos IgM anti-PEG neutralizantes durante los primeros 4 días de exposición (DE), y en 3 de esos 10 pacientes (6%) se observó la pérdida del efecto del tratamiento combinada con reacciones de hipersensibilidad (*véase Advertencias y precauciones (5.3)*). En comparación con los pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años, se ha observado un mayor aclaramiento, una vida media más corta y una menor recuperación incremental del Factor VIII en pacientes pediátricos menores de 12 años (*véase Farmacología clínica (12.3)*).

En pacientes pediátricos de 2 a menos de 7 años, se demostró la eficacia del tratamiento profiláctico con JIVI en 28 pacientes sin respuesta inmunitaria al PEG y que habían recibido al menos un período de tratamiento de 3 meses. La mediana (amplitud intercuartílica) de la TAH fue de 2.3 (1.2 – 5.2) y la TAH media (SD) fue de 3.5 (3.4).

JIVI no está indicado para niños menores de 7 años (*véase Estudios clínicos (14)*).

No se estudió la seguridad ni la efectividad de JIVI en pacientes pediátricos menores de 2 años.

8.5 Uso geriátrico

No se estudió JIVI en pacientes de 65 años o más.

11 DESCRIPCIÓN

JIVI (factor antihemofílico [recombinante], PEGilado-aucl) es un polvo liofilizado de color blanco a ligeramente amarillo, estéril, apirógeno y exento de conservantes, para reconstitución con agua estéril para inyección (AEPI) como diluyente para su administración intravenosa (IV). El producto se suministra en viales de un solo uso que contienen dosis de 500, 1000, 2000 y 3000 IU en un volumen de llenado de 2.5 mL, y 4000 IU en un volumen de llenado de 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. Los viales de 500, 1000, 2000 y 3000 IU de JIVI están formulados 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 vial de 4000 IU de JIVI está formulado con las siguientes cantidades de estos excipientes: 114 mg de glicina, 52 mg de sacarosa, 16.1 mg de histidina, 9.1 mg de cloruro de sodio, 1.9 mg de cloruro de calcio y 0.416 mg de polisorbato 80. El pH del producto reconstituido es de 6.6 a 7.0.

La actividad específica de JIVI es de aproximadamente 10,000 IU/mg de proteína.

La proteína activa (o molécula inicial), previa a la conjugación, es un Factor VIII de la 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 de 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 rFVIII y tiene una vida media prolongada en plasma (*véase 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 (*véase Descripción (11)*), reemplaza 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 vida media y aumenta el ABC (*véase Farmacología clínica (12.3)*).

12.2 Farmacodinamia

En las personas que padecen 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 al 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 farmacocinética (FC) de JIVI en dos cohortes tras la administración de dosis únicas de 25 IU/kg y 60 IU/kg y tras la administración de 25 IU/kg dos veces por semana y 60 IU/kg una vez por semana durante 8 semanas en el Estudio 1 (estudio sobre seguridad y FC).

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 2 (PROTECT VIII), se investigó la FC de JIVI en 22 pacientes (≥ 12 años) con hemofilia A severa, tratados previamente, tras la administración de una única dosis (60 IU/kg) de JIVI antes del inicio del tratamiento profiláctico, y en 16 pacientes tras 6 meses de tratamiento profiláctico con JIVI. En el Estudio 3 (PROTECT Kids), se investigó la FC de JIVI en 12 pacientes (de 7 a ≥ 12 años) con hemofilia A severa, tratados previamente, tras la administración de una única dosis (60 IU/kg) de JIVI. La [Tabla 4](#) resume los parámetros FC de adultos y adolescentes (a partir de 12 años) y niños (de 7 a menos de 12 años) después de una dosis única de JIVI. Se ha observado un mayor aclaramiento, una vida media más corta y una menor recuperación incremental del Factor VIII en niños de 7 a menos de 12 años.

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

Parámetros FC (unidad)	Adultos y adolescentes (≥ 12 años)				Niños (de 7 a <12 años)
	Análisis cromógeno		Análisis de una etapa		Análisis cromógeno
	25 IU/kg	60 IU/kg ^a	25 IU/kg	60 IU/kg ^a	60 IU/kg
	n=7	n=29	n=7	n=29	n=12
ABC (IU*h/dL)	1640 \pm 550	4060 \pm 1420	1640 \pm 660	4150 \pm 1060	2890 \pm 547
C_{máx} (IU/dL)	64.2 \pm 9.2	167 \pm 30	69.4 \pm 11.3	213 \pm 71	130 \pm 25.0 ^d
t_{1/2} (h)	18.6 \pm 4.6	17.9 \pm 4.0	21.4 \pm 13.1	17.4 \pm 3.8	16.0 \pm 3.61 ^e
TMP_{IV} (h)	26.7 \pm 6.6	25.8 \pm 5.9	29.0 \pm 14.0	24.5 \pm 5.4	24.1 \pm 5.97
V_{ss} (mL/kg)	42.8 \pm 5.0	39.4 \pm 6.3	44.7 \pm 5.4	36.0 \pm 6.5	50.5 \pm 9.89
CL (mL/h/kg)	1.68 \pm 0.39	1.63 \pm 0.52	1.74 \pm 0.54	1.52 \pm 0.38	2.14 \pm 0.433
Recuperación ([IU/dL]/[IU/kg])	2.13 \pm 0.47	2.53 \pm 0.43 ^b	2.21 \pm 0.55	3.25 \pm 0.84 ^b	1.93 \pm 0.54 ^c

ABC: área bajo la curva; C_{máx}: máxima concentración del fármaco en plasma después de una única dosis; t_{1/2}: vida media terminal; TMP_{IV}: tiempo medio de permanencia tras una administración IV; V_{ss}: volumen de distribución aparente en estado de equilibrio; CL: aclaramiento

^a Datos combinados de los Estudios 1 y 2

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

^c Datos obtenidos de las muestras de recuperación de todos los pacientes, menos los que presentaron anticuerpos antifármaco, en un esquema de dos veces por semana (n=42) con un intervalo de 1.1-3.8 kg/dL

^d n=13

^e n=14

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 IU/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

La eficacia de JIVI en el tratamiento a demanda, el manejo perioperatorio de hemorragias y la profilaxis sistemática se evaluó en tres estudios clínicos, Estudio 2 (PROTECT VIII; NCT01580293) en pacientes a partir de 12 años, Estudio 3 (PROTECT Kids; NCT01775618) en pacientes de 2 a menos de 12 años, y Estudio 4 (Alfa-PROTECT; NCT05147662) en pacientes de 7 a menos de 12 años, como se describe a continuación.

Eran aptos para los ensayos los pacientes inmunocompetentes con hemofilia A severa (actividad del Factor VIII <1%) y sin antecedentes de inhibidores del Factor VIII.

Estudio 2

Estudio multinacional, prospectivo, de grupo único en pacientes tratados previamente (PTP), adultos y pediátricos (de 12 a 65 años) con ≥ 150 días de exposición (DE), compuesto de tres partes: Parte A (semanas 0 - 36); una fase opcional de extensión para pacientes que completaron la Parte A, para acumular al menos 100 DE; y la Parte B, una fase quirúrgica.

En la Parte A del estudio se evaluaron la FC (dosis única de 60 IU/kg), la seguridad y la eficacia de JIVI para el tratamiento a demanda y la profilaxis sistemática. Un total de 134 PTP recibieron al menos una infusión de JIVI, incluidos 20 pacientes con tratamiento a demanda con una mediana de edad de 48 años (intervalo: 22 a 61) y 114 pacientes en tratamiento profiláctico con una mediana de edad de 33 años (intervalo: 12 a 62). El grupo de profilaxis (n=112, sin contar 2 pacientes que abandonaron el estudio después de una sola infusión) completó una fase de preinclusión de 10 semanas durante la cual los pacientes recibieron 25 IU/kg de JIVI dos veces por semana antes de ser aleatorizados a los diferentes esquemas de administración según su frecuencia de hemorragias durante las semanas 10 a 36. El grupo a demanda (n=20) fue tratado con JIVI a demanda durante el período completo de 36 semanas. Ciento treinta y dos pacientes fueron evaluables en cuanto a la eficacia; de estos, 126 (94%) pacientes (grupo de profilaxis: n=108; grupo a demanda: n=18) completaron las 36 semanas de tratamiento en la Parte A. El criterio de valoración principal de eficacia fue la tasa anualizada de hemorragia (TAH).

Un total de 121 pacientes recibieron tratamiento durante la fase de extensión (107 pacientes recibieron profilaxis; 14 pacientes continuaron el tratamiento a demanda).

En la Parte B se evaluaron la seguridad y eficacia de JIVI en cuanto a la hemostasia durante procedimientos quirúrgicos mayores en 17 pacientes.

Estudio 3

Estudio multicéntrico, prospectivo, de grupo único, para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de JIVI para la profilaxis y el tratamiento de hemorragias en pacientes pediátricos menores de 12 años con hemofilia A grave tratados previamente. El estudio consistió en tres partes: el estudio principal con 2 subgrupos por edad (menos de 6 años y de 6 a menos de 12 años), un estudio de extensión en niños menores de 6 años y un estudio de extensión opcional. En el estudio principal se evaluaron la FC (dosis única de 60 IU/kg) en cada subgrupo etario, la seguridad y la eficacia de JIVI para el tratamiento a demanda y la profilaxis sistemática durante un mínimo de 50 DE y 6 meses. Se incluyeron 73 PTP en total, los que fueron tratados profilácticamente con esquemas de administración dos veces por semana (25-60 IU/kg) o cada 5 días (45-60 IU/kg) o cada 7 días en cualquier momento dado, a criterio del investigador. La mediana de edad fue de 5 años (intervalo: 2 a 11). El criterio de valoración principal de eficacia fue la tasa anualizada de hemorragia (TAH).

Estudio 4

Estudio multicéntrico, prospectivo, de grupo único, para evaluar la seguridad de las infusiones de JIVI para la profilaxis y el tratamiento de hemorragias en pacientes pediátricos de 7 a menos de 12 años con hemofilia A grave tratados previamente. El estudio evaluó el riesgo de hipersensibilidad y pérdida del efecto del fármaco asociado con una respuesta inmunológica al polietilenglicol (PEG) durante los primeros 4 días de exposición a JIVI. Un total de 35 pacientes con un mediana de edad de 8 años (intervalo: 7 a 11) fueron inscritos y tratados profilácticamente durante un mínimo de 50 DE y 26 semanas. Los pacientes recibieron un esquema de tratamiento con JIVI dos veces por semana (40-60 IU/kg) a criterio del investigador. Treinta y dos pacientes completaron la fase de tratamiento y se les ofreció continuar en un estudio de extensión de 18 meses de duración. Un criterio de valoración secundario clave fue la tasa anualizada de hemorragia (TAH).

Tratamiento a demanda y control de episodios de hemorragia

En el Estudio 2, aproximadamente el 91% de las hemorragias fueron tratadas satisfactoriamente con 1 o 2 infusiones en los grupos a demanda y de profilaxis. En los Estudios 3 y 4, aproximadamente el 97% de las hemorragias fueron tratadas satisfactoriamente con 1 o 2 infusiones. La eficacia en el control de los episodios de hemorragia se resume en la [Tabla 5](#).

Tabla 5: Tratamiento a demanda y control de episodios de hemorragia

Características de los episodios de hemorragia	Adultos y adolescentes (≥12 años)		Niños (de 7 a <12 años) ^b
	A demanda n=20	Profilaxis sistemática n=112	Profilaxis sistemática n=42
Número total de hemorragias tratadas	388 ^a	317 ^a	36
1 infusión	309 (80%)	263 (83%)	30 (83%)
2 infusiones	45 (11%)	22 (7%)	5 (14%)
≥3 infusiones	34 (9%)	32 (10%)	1 (3%)
Número de hemorragias con evaluación	384	310	36
Número de respuestas al tratamiento de hemorragias evaluadas como “excelentes” o “buenas” (%)	253 (66%)	256 (83%)	30 (83%)
Número de respuestas al tratamiento de hemorragias evaluadas como “moderadas”	115 (30%)	47 (15%)	5 (14%)
Número de respuestas al tratamiento de hemorragias evaluadas como “deficientes”	16 (4%)	7 (2%)	1 (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 de 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.

^b Pacientes agrupados de los Estudios 3 y 4 en el grupo etario de 7 a menos de 12 años con un régimen de administración dos veces por semana y un período de tratamiento de al menos 3 meses, población IDT modificada

Manejo perioperatorio

En el Estudio 2, un total de 17 pacientes se sometieron satisfactoriamente a 20 cirugías mayores. En la Parte B del estudio, 14 pacientes se sometieron a 17 intervenciones, y en el estudio de extensión, 3 pacientes se sometieron a 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 articulares).

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 IU. La mediana de la dosis total por cirugía fue de 219 IU/kg con una mediana de 35 IU/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 de 2 (intervalo: 1 – 3).

Durante la Parte A del Estudio 2 se realizaron otras 17 cirugías menores en 10 pacientes. La idoneidad de la hemostasis durante las cirugías menores se clasificó como “buena” o “excelente” en 16 casos y no se comunicó en 1 caso.

Un total de 7 pacientes en el grupo etario de 7 a menos de 12 años, 5 pacientes en el Estudio 3 y 2 pacientes en el Estudio 4 se sometieron a 10 cirugías menores. La idoneidad de la hemostasis durante las cirugías menores se clasificó como “buena” o “excelente” en 4 casos, moderada en 1 caso y no se comunicó en 5 casos.

Profilaxis sistemática

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años)

En el Estudio 2, la evaluación principal de la eficacia se basó en 110 pacientes que recibieron JIVI para la profilaxis sistemática durante las semanas 10-36 de la Parte A; de estos, 107 pacientes participaron en la fase de extensión opcional.

Todos los pacientes de las grupos de tratamiento profiláctico iniciaron el tratamiento con infusiones dos veces por semana de 25 IU/kg durante 10 semanas (fase de preinclusión). Después de la fase de preinclusión (semanas 0-10), los pacientes (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 uno u otro grupo) para tratamiento cada 5 días (45–60 IU/kg), con una mediana de 45.3 IU/kg (intervalo: 39 a 58) o cada 7 días durante otras 26 semanas (semanas 10-36; 6.5 meses). Once pacientes adicionales, que habían completado la fase de preinclusión y eran aptos para aleatorización una vez que los grupos de tratamiento cada 5 días y cada 7 días estuvieron completas, permanecieron en el esquema de 30-40 IU/kg dos veces por semana, con una mediana de 30.6 (intervalo: 29 a 41). Se recomendó hacer ajustes de dosis para los pacientes 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 IU/kg o el aumento de la frecuencia de administración.

El 12% de los pacientes (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 de 30-40 IU/kg, con una mediana de 39.2 IU/kg (intervalo: 33 a 42) durante las otras 26 semanas. Nueve (n=9) de los 13 pacientes recibían profilaxis previa y presentaron una mayor media del número de hemorragias en los 12 meses previos al ingreso en el estudio de 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 extensión) fue de 716 (intervalo: 0 a 952) con una mediana de los DE de 137 (intervalo: 1 a 309).

En las semanas 10-36 de la Parte A, la mayoría (99/110 [90%]) de los pacientes no cambió sus esquemas de tratamiento. Todos los pacientes aleatorizados al esquema de cada 5 días (43/43 pacientes) o asignados al esquema de 2 veces por semana (24/24 pacientes) continuaron en su grupo de tratamiento asignado hasta la semana 36. No se estableció el éxito del tratamiento en el grupo de cada 7 días. La [Tabla 6](#) contiene las TAH por esquema.

Durante la fase de extensión del Estudio 2, la mediana de la dosis profiláctica se mantuvo a lo largo de la mediana de la duración de 1.3 (intervalo: 0.1–1.9 años).

Un análisis comparativo de las TAH entre el grupo a demanda y los diferentes esquemas de profilaxis indicó que la TAH se redujo significativamente en un 88.2% cada 5 días ($p < 0.0001$) en comparación con el tratamiento a demanda. No hubo diferencias significativas en la TAH entre los grupos de tratamiento de dos veces por semana y de intervalo prolongado. Diecinueve (19) de 43 pacientes en el grupo de tratamiento de cada 5 días (44%) no presentaron ningún episodio de hemorragia durante las semanas 10–36.

Tabla 6: TAH^a para hemorragias tratadas por esquema de tratamiento en la población IDT de adultos y adolescentes (a partir de los 12 años)

Estudio principal (semanas 10 – 36)						
Esquema de tratamiento (n)			Tipo de hemorragia			Pacientes sin ninguna hemorragia, % (n)
			Total	Espontánea	Articular	
2 veces por semana 30–40 IU/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 (SD)	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 (SD)	7.2 (7.5)	3.9 (4.3)	5.2 (4.8)	
Cada 5 días 45 – 60 IU/kg (43)		Mediana (Q1; Q3)	1.9 (0.0; 4.2)	0.0 (0.0; 4)	1.9 (0.0; 4)	44% (19)
		Media (SD)	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 (SD)	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

Niños (de 7 a menos de 12 años)

En el Estudio 3 y el Estudio 4, se evaluó la eficacia del tratamiento profiláctico en 57 pacientes. Cuarenta y dos de los 57 pacientes fueron tratados con un esquema de 25-60 IU/kg dos veces por semana, con una mediana de la dosis por infusión de 51.7 IU/kg (intervalo: 22 a 69). La mediana del número acumulado de días en el estudio para pacientes en el grupo de tratamiento de dos veces por semana fue de 182 (intervalo: 172-238 días) con una mediana de 53.5 DE (intervalo: 35-62 DE). La TAH se presenta en la [Tabla 7](#).

Tabla 7: TAH para hemorragias tratadas en la población IDT modificada^a de niños (de 7 a menos de 12 años)

Esquema de tratamiento (n) ^b			Tipo de hemorragia			Pacientes sin ninguna hemorragia, % (n)
			Total	Espontánea	Articular	
2 veces por semana 25-60 IU/kg (n=42)		Mediana (Q1; Q3)	0.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	67% (28)
		Media (SD)	1.7 (3.0)	0.9 (2.0)	0.9 (2.1)	

^a La población IDT modificada incluyó pacientes con un período de tratamiento de al menos 3 meses

^b Pacientes agrupados del Estudio 3 y el Estudio 4 en el grupo etario de 7 a menos de 12 años, población IDT modificada

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 micras 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 (IU)	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
4000	5	0026-3950-50	Morado

En la etiqueta de cada vial de JIVI se indica la actividad real del Factor VIII en IU.

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 a +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).
- Registre la fecha de inicio del almacenamiento 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 caducidad indicada en el vial del producto (lo que ocurra primero).
- No use JIVI después de la fecha de caducidad 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 reconstituida está turbia o contiene partículas.
- Utilice el equipo de administración incluido.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA 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 (*véase 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 náusea 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 como la administración de epinefrina y oxígeno.
- En cualquier momento del tratamiento de un paciente que padezca hemofilia A podría ocurrir la formación de inhibidores (*véase 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 (*véase 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 proveedor de atención médica 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.

Bayer HealthCare LLC
Whippany, NJ 07981 EE. UU.
Licencia estadounidense n.º 0008

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

JIVI (*J1HV-ee*)

(factor antihemofílico [recombinante], PEGilado-aucl)

Este prospecto resume la información importante sobre JIVI con adaptador de vial. Léalo atentamente antes de utilizar este medicamento. Esta información no sustituye la consulta con su proveedor de atención médica y no incluye toda la información importante sobre JIVI. Si tiene alguna duda después de leer esto, pregunte a su proveedor de atención médica.

No intente administrarse una infusión a menos que su proveedor de atención médica o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.

¿Qué es JIVI?

JIVI es un medicamento inyectable indicado para reemplazar el factor de coagulación (Factor VIII o factor antihemofílico) faltante en las personas que padecen hemofilia A (deficiencia congénita del Factor VIII).

JIVI se utiliza para tratar y controlar las hemorragias en adultos y niños de 7 años y más con hemofilia A que recibieron tratamiento previamente. Su proveedor de atención médica también puede administrarle JIVI cuando se somete a una cirugía. Si se usa regularmente (como profilaxis), JIVI puede reducir la cantidad de episodios de hemorragia en adultos y niños de 7 años y más que padecen hemofilia A.

JIVI no es apto para niños menores de 7 años ni para pacientes que no recibieron tratamiento previo.

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 proveedor de atención médica antes de usar JIVI?

Menciónale a su proveedor de atención médica:

- Todas las enfermedades y/o condiciones 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, fiebre, tos y dolor abdominal.

Durante el tratamiento con JIVI podrían presentarse reacciones alérgicas. Llame enseguida a su proveedor de atención médica y suspenda el tratamiento si tiene opresión en el pecho o la garganta, mareos, disminución de la presión arterial o náusea. 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 fabricar anticuerpos, denominados “inhibidores” contra JIVI, o ciertos componentes de JIVI como el polietilenglicol (PEG), que podrían interrumpir la acción adecuada de JIVI. Consulte con su proveedor de atención médica para asegurarse de que será supervisado atentamente mediante análisis de sangre para detectar el desarrollo de inhibidores del Factor VIII.

Si no logra controlar su hemorragia con su dosis habitual de JIVI, consulte inmediatamente con su médico. Puede haber desarrollado inhibidores del Factor VIII o anticuerpos contra el PEG y su médico puede realizarle pruebas para confirmarlo.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de JIVI. Puede pedirle a su proveedor de atención médica información destinada a estos profesionales.

Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o no desaparezca.

¿Cuáles son las concentraciones de JIVI?

JIVI con 2.5 mL o 5 mL de agua estéril para inyección (AEPI) está disponible en cinco concentraciones distintas, expresadas en unidades internacionales (IU): 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU y 4000 IU. Las cinco concentraciones diferentes están codificadas con colores, de la siguiente manera:

Verde	500 IU con 2.5 mL AEPI
Rojo	1000 IU con 2.5 mL AEPI
Amarillo	2000 IU con 2.5 mL AEPI
Gris	3000 IU con 2.5 mL AEPI
Morado	4000 IU con 5 mL AEPI

¿Cómo debo conservar JIVI?

No congele JIVI.

Conserve JIVI a temperaturas de entre +2 °C a +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 o 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 caducidad 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 caducidad.

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 proveedores de atención médica.

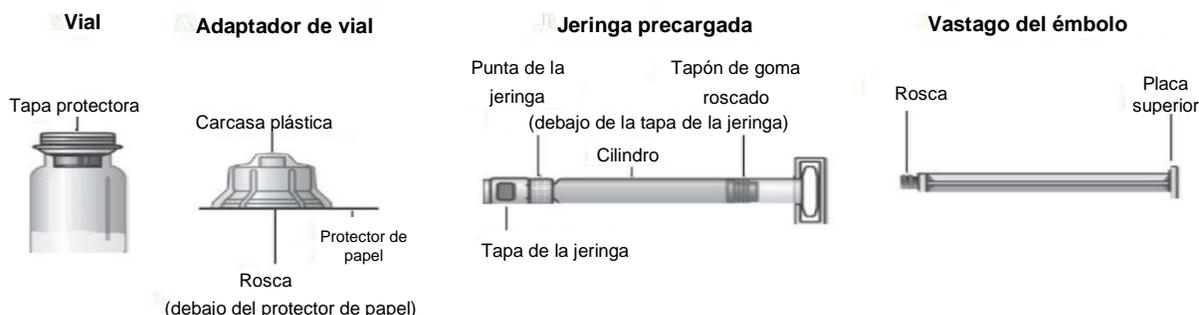
Bayer HealthCare LLC
Whippany, NJ 07981 EE. UU.

Licencia estadounidense n.º 0008

INSTRUCCIONES DE USO

JIVI

(factor antihemofílico [recombinante], PEGilado-aucl)



No intente administrarse una infusión a menos que su proveedor de atención médica o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.

Cumpla siempre las instrucciones específicas que le dé su proveedor de atención médica. Los pasos que se indican a continuación son pautas generales para utilizar JIVI. Si tiene dudas acerca de los procedimientos, llame a su proveedor de atención médica antes de usarlo.

Si no logra controlar la hemorragia después de usar JIVI, llame inmediatamente a su proveedor de atención médica.

Su proveedor de atención médica le recetará la dosis que usted debe recibir.

Puede que su proveedor de atención médica necesite realizar análisis de sangre de vez en cuando.

Hable con su proveedor de atención médica antes de viajar. Haga planes para llevar consigo suficiente JIVI para su tratamiento durante este período.

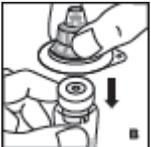
Lea las instrucciones pormenorizadas a continuación para reconstituir (mezclar) JIVI con el adaptador del vial. Siga el folleto de instrucciones específicas de la infusión adjunto al juego de infusión que se suministra.

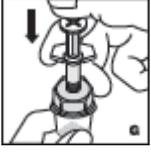
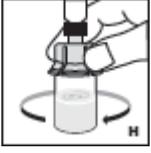
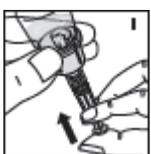
Manipule JIVI con cuidado. Deseche todos los materiales (incluida cualquier parte que sobre del producto JIVI reconstituido) en un recipiente adecuado.

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 proveedor de atención médica. 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.

1. Antes de abrir la jeringa de diluyente y el vial de concentrado, entíbelos hasta una temperatura que no supere los 37 °C (99 °F).	
2. Quite la tapa protectora del vial (A). De forma aséptica, limpie el tapón de goma con una toallita estéril impregnada en alcohol, teniendo cuidado de evitar el contacto con el tapón.	
3. Coloque el vial de 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>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 superficie.</u> Deje la jeringa a un lado para usarla posteriormente.</p>	
<p>5. Ahora retire y deseche la carcasa plástica del adaptador (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, mientras presiona el émbolo, gire el vial para que la jeringa quede boca abajo (invertida) de modo que el vial esté ahora arriba 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 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). 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 proveedor de atención médica determinará la velocidad de administración más adecuada para usted.

Recursos de Bayer a la disposición del paciente:

Para notificar reacciones adversas, comuníquese con Bayer Medical Communications: 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 de Bayer: 1-800-288-8374

Para obtener más información, visite <http://www.jivi-us.com>

Bayer HealthCare LLC
Whippany, NJ 07981 EE. UU.

Licencia estadounidense n.º 0008

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU.

Revisado: 5/2025