



Jivi[®]
(alfadamoctocogue pegol)

Bayer S.A.
pó liofilizado para solução injetável + solução diluente
500 UI
1000 UI
2000 UI
3000 UI



Jivi®

alfadamoctocogue pegol

APRESENTAÇÕES

Cartucho com 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável + 1 seringa preenchida com 2,5 mL de diluente (água para injetáveis) + 1 adaptador para frasco-ampola + 1 equipo. Cada frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável contém 500, 1000, 2000 ou 3000 UI de alfadamoctocogue pegol.

USO INTRAVENOSO (IV)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 7 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: alfadamoctocogue pegol

Cada frasco-ampola contém 500, 1000, 2000 ou 3000 UI (Unidades Internacionais) de fator VIII de coagulação humano recombinante peguilado com deleção do domínio-B (PEG-BDD-rFVIII) (alfadamoctocogue pegol), apresentado como concentrado seco, estéril, estável e purificado.

Jivi® (alfadamoctocogue pegol) é uma variante do fator VIII de coagulação humano recombinante (rFVIII) com deleção do domínio-B (BDD, do inglês “B-Domain Deleted”) que é conjugada especificamente no domínio A3 com um polietilenoglicol (PEG) ramificado de 60 kDa (dois PEG de 30 kDa). O peso molecular da proteína é de, aproximadamente, 234 kDa baseado no peso molecular médio calculado da variante BDD-rFVIII de 165 kDa, mais a glicolização (~4 kDa), e o peso molecular médio da única fração do PEG ramificado de 60 kDa derivada de maleimida.

A proteína ativa (ou molécula de partida), antes da conjugação, é uma variante do fator VIII de coagulação humano recombinante com deleção do domínio-B (BDD rFVIII) com mutação K1804C produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de rim de filhote de hamster (BHK, do inglês “Baby Hamster Kidney”) e a proteína conjugada é preparada sem a adição de qualquer proteína humana ou animal no processo de cultura celular, purificação, peguilação ou formulação final.

O aminoácido 910 para o Jivi® (alfadamoctocogue pegol) corresponde ao aminoácido 1804 na sequência de aminoácidos do fator VIII de comprimento total.

A potência (UI) é determinada usando o ensaio cromogênico.

A atividade específica de Jivi® (alfadamoctocogue pegol) é de, aproximadamente, 10.000 UI/mg de proteína.



A potência deste produto não deve ser comparada a outra proteína peguilada ou não-peguilada da mesma classe terapêutica. Para mais informações ver o item “Características farmacológicas - Propriedades farmacodinâmicas”.

Cada seringa preenchida com diluente contém: 2,5 mL de água para injetáveis.

Após reconstituição com água para injetáveis, cada mL da solução contém aproximadamente:

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) 500 UI: 200 UI (500 UI/2,5mL) de alfadamoctocogue pegol.

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) 1000 UI: 400 UI (1000 UI/2,5mL) de alfadamoctocogue pegol.

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) 2000 UI: 800 UI (2000 UI/2,5mL) de alfadamoctocogue pegol.

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) 3000 UI: 1200 UI (3000 UI/2,5mL) de alfadamoctocogue pegol.

Excipientes: sacarose, histidina, glicina, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80 e ácido acético glacial.

Diluente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) é indicado para tratamento sob demanda, manejo de sangramento perioperativo, e profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII) tratados previamente (PTPs) e com ≥ 7 anos de idade. Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) não é indicado para o tratamento de doença de von Willebrand.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

➤ Estudos clínicos

A farmacocinética, segurança e eficácia de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) para tratamento sob demanda, manejo perioperatório de sangramento e profilaxia de rotina em indivíduos com hemofilia A grave foram avaliadas em três estudos clínicos. Indivíduos do sexo masculino imunocompetentes com hemofilia A grave (atividade do fator VIII $<1\%$) e sem histórico de inibidores do fator VIII foram elegíveis para os estudos clínicos.

Estudo 1 (fase 1): Um estudo multicêntrico, não-randomizado, aberto em adultos tratados previamente (PTPs) (≥ 18 anos de idade) avaliou o perfil farmacocinético e de segurança



de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) após administração de dose única e multidose com 25 UI/kg duas vezes por semana, e um regime semanal de 60 UI/kg, durante 2 meses (ver item “Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas”).

Estudo 2 (PROTECT VIII): Um estudo multinacional, aberto, não controlado, parcialmente randomizado em adolescentes e adultos (entre 12 e 65 anos de idade), tratados previamente (PTPs) (≥ 150 dias de exposição [DEs]). A Parte A do estudo avaliou a farmacocinética (dose única de 60 UI/kg), segurança e eficácia de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) para tratamento sob demanda e profilaxia de rotina com três regimes. Foram avaliadas na Parte B, a segurança e a eficácia do Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) na hemostasia durante procedimentos cirúrgicos de grande porte. A duração do estudo principal (Parte A) foi de 36 semanas. A variável de eficácia primária foi a taxa anual de sangramento (ABR, do inglês “Annualized Bleed Rate”). Um estudo de extensão opcional incluiu pacientes que completaram a parte A para acumular pelo menos 100 dias de exposição (DEs).

Na Parte A deste estudo, um total de 134 pacientes tratados previamente (PTPs) recebeu pelo menos uma infusão de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) incluindo 13 indivíduos de 12 a 17 anos de idade, 132 indivíduos foram avaliados quanto à eficácia (ver Tabela 1). Cento e vinte e seis (126) (94%) indivíduos (grupo de profilaxia: N = 108; grupo sob demanda: N = 18) completaram o estudo principal.

No PROTECT VIII, 121 pacientes (107 indivíduos receberam profilaxia; 14 indivíduos receberam tratamento sob demanda) continuaram no estudo de extensão por um tempo médio de 3,2 anos (intervalo de 0,1-6,3 anos). Trinta e seis indivíduos foram tratados por > 5 anos. Cento e dez (110) indivíduos foram tratados por pelo menos 100 DEs.

Estudo 3 (estudo pediátrico, PROTECT Kids): Um estudo multinacional, não controlado, aberto, em pacientes pediátricos (< 12 anos de idade, N = 73 indivíduos) avaliaram a farmacocinética, segurança e eficácia de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) para três regimes de profilaxia e tratamento de episódios de sangramento durante um período de pelo menos 50 dias de exposição (DEs) durante um mínimo de pelo menos 6 meses. Um estudo de extensão opcional foi oferecido para acumular pelo menos 100 dias de exposição (DEs).

Estudo 4 (estudo pediátrico, Alfa PROTECT): Um estudo de fase 3, braço único, aberto, avaliou o perfil de segurança das infusões de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) para profilaxia e tratamento de sangramento em crianças previamente tratadas entre 7 e menor que 12 anos, com hemofilia A grave, o potencial risco de hipersensibilidade e perda de efeito de medicamento com a resposta imune ao polietilenoglicol (PEG), foi avaliado durante as 4 primeiras exposições ao Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol). Os pacientes foram tratados profilaticamente por 6 meses com um regime de duas vezes por semana e foi oferecida a continuação em um estudo de extensão de 18 meses.



O tratamento dos episódios de sangramento em todos os estudos e no manejo perioperatório (Estudos 2 – PROTECT VIII; e 3 – PROTECT Kids) estavam a critério do investigador com base no tratamento padrão.

Tabela 1: Visão geral do PROTECT VIII (estudo principal e de extensão) para pacientes adolescentes e adultos tratados previamente (PTPs) (≥ 12 anos de idade), do PROTECT Kids (estudo principal) e Alfa PROTECT (estudo principal) para crianças PTPs (7 a <12 anos de idade).

	PROTECT VIII				PROTECT Kids, Alfa PROTECT
	Estudo Principal PTPs ≥ 12 anos (N = 134)		Estudo de extensão PTPs ≥ 12 anos (N = 121)		Estudo Principal PTPs 7 a < 12 anos ^c N = 60
	Sob demanda (n = 20)	Profilaxia ^a (n = 112)	Sob demanda (n = 14)	Profilaxia (n = 107)	Profilaxia (n = 60)
Idade mediana (anos)	48	33	44	33	9,0
Tipo de tratamento prévio com Fator VIII: n (%)					
Sob demanda (episódico)	20 (100,0 %)	23 (20,5%) 89 (79,5%)	14 (100%) 0 (0%)	26 (24.3%) 82 (76.6%)	5 (8,3%) 55 (91,7%)
Profilaxia	0 (0%)				
Número de articulações alvo na linha de base: (média; DP)	2,5 \pm 2,1	1,5 \pm 1,5	2,7 \pm 2,3	1,5 \pm 1,4	0,4 \pm 0,9
Histórico de hemorragia articular (Número médio; DP dos sangramentos)	23,6 \pm 18,8	9,5 \pm 15,2	26,1 \pm 20,5	9,7 \pm 15,4	3,0 \pm 5,1



articulares durante 12 meses anteriores ao estudo)					
Duração total do tratamento Período principal de eficácia	36 semanas	26 semanas ^b	Mediana: 3,2 anos Intervalo: 0,6-4,1 anos	Mediana: 3,2 anos Intervalo: 0,1-6,3 anos	≥26 semanas (50 ED)

^a Compreende todos os regimes de profilaxia (semana 10 – 36); 2 indivíduos desistiram após infusão única, 2 indivíduos adicionais desistiram durante o run-in (fase de seleção) sem dados de eficácia.

^b Duração total do tratamento no grupo profilaxia – semana 0 – 10 [fase de seleção (run-in) durante a qual todos os indivíduos receberam o mesmo regime de 25 UI/kg 2 vezes por semana] e semana 10 – 36 – indivíduos foram randomizados para diferentes regimes posológicos com base em sua frequência de sangramento. Período principal de eficácia: 26 semanas, N = 110.

^c análise agrupada de indivíduos do PROTECT Kids e Alfa PROTECT na faixa etária de 7 a <12 anos de idade

- Profilaxia de rotina

Adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais)

Cento e dez (110) indivíduos receberam Jivi[®] (alfadamocetocogúe pegol) para profilaxia durante o período principal de eficácia (semana 10 – 36). Destes, um total de 107 indivíduos participaram de um estudo de extensão opcional.

Todos os indivíduos (N = 110), nos braços de tratamento de profilaxia, iniciaram o tratamento com infusões duas vezes por semana de 25 UI/kg durante 10 semanas (fase de seleção [run-in]). Durante a fase de seleção (run-in), oitenta e oito por cento dos indivíduos (97 de 110) apresentaram ≤ 1 de episódios de sangramento e foram qualificados para randomização (1:1) para o regime posológico menos frequente tanto a cada 5 dias quanto a cada 7 dias por mais 26 semanas (Semana 10 – 36; [aproximadamente, 6,5 meses]).

Indivíduos (N = 43) designados para o regime de tratamento a cada 5 dias iniciaram o tratamento com uma dose de 45 UI/kg (até 60 UI/kg). Quarenta e três (43) indivíduos designados para o regime de tratamento a cada 7 dias foram tratados com uma dose fixa de 60 UI/kg (dose total máxima de, aproximadamente, 6000 UI, arredondada para frascos cheios). Onze (11) indivíduos elegíveis para randomização permaneceram no tratamento de 2 vezes por semana porque o limite nos grupos de randomização foi atingido. Indivíduos



(N = 13) não elegíveis para randomização apresentaram ≥ 2 sangramentos espontâneos durante 10 semanas da fase de seleção [run-in] continuaram na frequência de dose de duas vezes por semana com uma dose maior (30 – 40 UI/kg), por mais 26 semanas. O tempo mediano no estudo principal para os braços de profilaxia foi de 255 dias com 59 DEs. O tempo mediano no estudo de extensão foi de 3,2 anos (intervalo de 0,1-6,3 anos). A adesão ao tratamento de profilaxia foi de, aproximadamente, 100% para todos os regimes.

A dose de profilaxia por regime de tratamento está resumida na Tabela 2. Na parte principal do estudo (Semana 10 – 36), a maioria dos indivíduos [99/110 (90%)] não alterou os seus regimes de tratamento. Setenta e quatro por cento (32/43) dos indivíduos no braço a cada 7 dias e 100% dos indivíduos no regime a cada 5 dias (43/43) e no regime de 2 vezes por semana (24/24) permaneceram no braço de tratamento designado até a Semana 36. Durante a extensão do estudo, a maioria dos pacientes continuou seu regime de tratamento do estudo principal.

O consumo de fator VIII (dose total UI/kg/ano) no período de tratamento de 26 semanas (Semana 10 – 36; [6,5 meses]) foi semelhante nos grupos de tratamento de 2 vezes por semana elegíveis para randomização, a cada 5 dias e a cada 7 dias [3341,1 \pm 381,7; 3671,8 \pm 637,3; 3466,7 \pm 522,2 respectivamente]. Consumo semelhante foi mantido durante a extensão de longo prazo.

Crianças (7 a <12 anos de idade)

No PROTECT Kids (estudo principal) e no Alfa PROTECT (estudo principal), a eficácia do tratamento profilático baseou-se em 57 indivíduos, 42 indivíduos foram tratados com um regime de duas vezes por semana e 15 com um regime de intervalo prolongado (a cada 5 dias ou a cada 7 dias) conforme critério do investigador. As doses recomendadas foram de 25-60 UI/kg podendo ser ajustada a qualquer momento com base nas características individuais do sangramento, aumentando a dose para 60 UI/kg ou aumentando a frequência para duas vezes por semana. O número cumulativo mediano de dias no estudo foi de 185 (intervalo: 172-278 dias) com um número mediano de 53 DEs (intervalo: 35-63 DEs). A dose de profilaxia por regime de tratamento está resumida na Tabela 2. A taxa anual de sangramento (ABR) é apresentada na Tabela 3.

Tabela 2: Tratamento de profilaxia de adultos, adolescentes e crianças (7 a < 12 anos de idade) – Exposição ao tratamento

PROTECT VIII (Estudo Principal Parte A)^a (Semana 10 – 36)	Agrupado PROTECT Kids (Principal) e Alfa PROTECT (Principal)
---	---



Pacientes por regime (N)	2 vezes por semana		A cada 5 dias N = 43	A cada 7 dias N = 43	2 vezes por semana N = 42	Todos os indivíduos N = 57
	Elegíveis para randomização ^b N = 11	Não elegíveis para randomização ^c N = 13				
Mediana da dose/infusão para profilaxia (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)	59,0 UI/kg (51 – 64 UI/kg)	51,7 IU/kg (22-69 IU/kg)	50,6 IU/kg (22-69 IU/kg)
Estudo de extensão (duração mediana de 3,2 anos, intervalo de 0,1 – 6,3 anos)						
Pacientes por regime (N)	2 vezes por semana (combinado) ^d N = 23	A cada 5 dias N = 33	A cada 7 dias N = 23	Frequência variável ^e N = 28		
Mediana da dose/infusão para profilaxia (intervalo)	37,5 UI/kg (27 – 43 UI/kg)	46,2 UI/kg (41 – 60 UI/kg)	58,9 UI/kg (51 – 117 UI/kg)	51,1 UI/kg (29 – 65 UI/kg)		

^a Período principal de eficácia, períodos de tratamento de 26 semanas.

^b Elegíveis para randomização – Indivíduos que completaram a fase de seleção (run-in) após o preenchimento dos braços a cada 5 e 7 dias permaneceram no braço de 2 vezes por semana com uma dosagem aumentada de 30 a 40 UI/kg (Semana 10 a 36).

^c Não elegíveis para randomização – Indivíduos com ≥ 2 sangramentos espontâneos durante as primeiras 10 semanas com uma dosagem aumentada de 30 a 40 UI/kg (Semana 10 a 36).

^d Regime de duas vezes por semana (elegível e não elegível para randomização) combinado

^e Indivíduos que mudaram para outro regime durante a extensão foram analisados no braço de “frequência variável”.

Foi observada uma taxa anual de sangramento (ABR), aproximadamente, 90% menor em todos os regimes de profilaxia em comparação com o grupo sob demanda. Durante o período de tratamento de 26 semanas, a mediana da taxa anual de sangramento (ABR) foi de 2,09 para todos os grupos de profilaxia combinados, com taxa anual de sangramento



(ABR) semelhante em todos os regimes de tratamento. Quarenta e dois (42) indivíduos (38,2%) nos braços de profilaxia não tiveram sangramento durante o período de 26 semanas. Para indivíduos do grupo sob demanda, a mediana da taxa anual de sangramento (ABR) foi de 23,42. A análise post-hoc usando um modelo de regressão binomial negativo comparou as taxas anuais de sangramento (ABR) entre o grupo sob demanda e os diferentes regimes de profilaxia e indicou que a taxa anual de sangramento (ABR) foi significativamente reduzida ($<0,0001$) em comparação com o tratamento sob demanda usando qualquer um dos regimes de profilaxia.

A taxa anual de sangramento (ABR) foi calculada com base no tempo tratado no regime de tratamento designado (ver Tabela 3). Além disso, foi realizada uma análise de subgrupo para os indivíduos que permaneceram no braço de tratamento randomizado a cada 7 dias (pacientes que completaram o estudo).

Todos os indivíduos (N = 43; 100%) randomizados para o braço de estudo a cada 5 dias e todos os indivíduos (N = 11; 100%) elegíveis para o grupo de randomização em 2 vezes por semana, permaneceram no braço de tratamento designado e completaram o estudo principal (Parte A). A mediana da taxa anual de sangramento (ABR) [mediana (Q1; Q3)] para todos os sangramentos foi de 1,93 (0,0; 5,24) para indivíduos elegíveis para o grupo de randomização em 2 vezes por semana e 1,93 (0,0; 4,23) para indivíduos randomizados para o braço a cada 5 dias.

Trinta e dois de 43 (74%) indivíduos randomizados para o braço de tratamento a cada 7 dias, permaneceram no grupo de tratamento designado e completaram o estudo principal (Parte A) com a mediana da taxa anual de sangramento (ABR) [mediana (Q1; Q3)] de 0,96 (0,0; 4,26).

Durante o estudo de extensão, 23 pacientes foram tratados 2x/ semana, 33 pacientes a cada 5 dias, 23 pacientes a cada 7 dias durante o tempo total no estudo de extensão e 28 pacientes mudaram o regime de tratamento. A dose mediana para profilaxia foi de 47,8 UI / kg. A mediana geral (Q1; Q3) da taxa anual de sangramento (ABR) total foi 1,49 (0,4; 4,8) e 0,75 (0,0; 2,9) para sangramentos espontâneos nos grupos de profilaxia combinada e taxa anual de sangramento (ABR) total foi de 34,1 no grupo sob demanda. Para a taxa anual de sangramento (ABR) em cada braço de tratamento, consulte a Tabela 3.

Tabela 3: Taxa anual de sangramento (ABR) em adultos e adolescentes por regime de tratamento (Principal e Extensão) e para crianças de 7 a <12 anos de idade (Estudos principais)

PROTECT VIII (Estudo principal)(Semana 10 – 36)	PROTECT Kids (Principal) and Alfa
--	--



						PROTECT (Principal)	
N = número de pacientes	2 vezes por semana		A cada 5 dias	A cada 7 dias		2 vezes por semana n = 42	Todos os indivíduos n = 57
	Elegível para randomização n = 11	Não elegível para randomização n = 13	N = 43	Com intenção de tratar (ITT) n = 43	Pacientes que completa- ram o estudo* n = 32		
Taxa anual de sangramento (ABR) (Q1; Q3)							
Todos os sangramentos	1,93 (0,0; 5,24)	4,11 (2,0; 10,56)	1,93 (0,0; 4,23)	3,85 (0,0; 6,47)	0,96 (0,0; 4,26)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 4,2)
Sangramentos espontâneos	0,0 (0,0; 1,93)	3,87 (0,0; 4,11)	0,0 (0,0; 3,99)	1,93 (0,0; 6,33)	0,0 (0,0; 2,06)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Sangramentos articulares	1,93 (0,0; 5,24)	4,01 (1,98; 8,03)	1,86 (0,0; 3,99)	1,92 (0,0; 6,26)	0,0 (0,0; 2,12)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Indivíduos com Zero Episódios de Sangramento % (N)	45,5% (5)	15,4% (2)	44,2% (19)	37,2% (16)	50,0% (16)	51,4% (30)	56,1% (32)

PROTECT VIII Extensão (duração mediana de 3,2 anos, intervalo de 0,1-6,3 anos)



N = número de pacientes	2 vezes por semana Combinado N = 23	A cada 5 dias N = 33	A cada 7 dias N = 23	Frequência variável ^a N = 28
Mediana da taxa anual de sangramento (ABR) (Q1; Q3)				
Todos os sangramentos	1,6 (0,8; 3,6)	1,2 (0,0; 4,6)	0,7 (0,0; 1,7)	3,1 (1,1; 5,9)
Sangramentos espontâneos	0,8 (0; 3,1)	0,8 (0; 2,9)	0,3 (0; 0,8)	1,8 (0,6; 3,8)
Sangramentos articulares	0,7 (0; 1,7)	1,0 (0; 3,7)	0,4 (0; 1,0)	2,0 (0,9; 4,5)

* Os pacientes que completaram o estudo não alteraram o regime de tratamento

^a Frequência variável indica indivíduos que alteraram seu regime de tratamento pelo menos uma vez durante a extensão

- Tratamento sob demanda e controle dos episódios de sangramento Adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais)

Um total de 386 episódios de sangramento foram tratados com Jivi[®] (alfadamoctocog pegol) durante a Semana 0 a 36 no braço sob demanda e 316 em todos os grupos de profilaxia. Quatorze (14) indivíduos recebendo tratamento sob demanda e 107 indivíduos em profilaxia de rotina durante a extensão, respectivamente, tiveram um total de 1086 e 816 sangramentos durante o tempo total no estudo de extensão.

A maioria dos sangramentos foi tratada com sucesso com 1 ou 2 infusões em, aproximadamente, 90% dos indivíduos tanto nos grupos sob demanda quanto no de profilaxia (ver Tabela 4). O intervalo de tempo médio entre a 1^a e a 2^a infusão foi de 2,1 dias. A avaliação da resposta dos indivíduos ao tratamento (por exemplo, adequação da hemostasia ao tratamento dos sangramentos com base em uma escala de 4 pontos: excelente, bom, moderada, ruim) estava disponível para 693 de 702 episódios de sangramento durante o estudo principal, e foi classificada como boa ou excelente em 73,3% dos tratamentos (66% do grupo sob demanda e 83% [estudo principal] do grupo em profilaxia), 23,4% foram classificados como moderada e 3,3% como ruim).

Foi notado um leve aumento na proporção de respostas de tratamento boas ou excelentes durante o estudo de extensão (ver Tabela 4).

Crianças (7 a <12 anos de idade)



Nos estudos PROTECT Kids e Alfa PROTECT, um total de 84 episódios hemorrágicos foram tratados com Jivi[®] (alfadamoctocogúe pegol). Aproximadamente, 93% dos sangramentos foram tratados com sucesso com 1 ou 2 infusões (ver Tabela 4).

Tabela 4: Tratamento sob demanda e controle dos episódios de sangramento (PROTECT VIII, PROTECT Kids e Alfa PROTECT)

Características dos episódios de sangramento	PTPs ≥ 12 anos [PROTECT VIII Estudo principal]		PTPs ≥ 12 anos [PROTECT VIII Extensão]		PTPs 7 a < 12 anos [PROTECT Kids, Alfa PROTECT]
	Sob demanda N = 20	Profilaxia total N = 112	Sob demanda N = 14	Profilaxia total N = 107	Profilaxia total N = 57
Número de sangramentos tratados	386	206	1086	816	84
% de sangramentos tratados com:					
1 infusão	307 (79,5%)	262 (82,9%)	931 (85,7%)	683 (83,7%)	68 (81,0%)
1 ou 2 infusões	352 (91,2%)	284 (89,9%)	1033 (95,1%)	754 (92,4%)	78 (92,9%)
≥ 3 infusões	34 (8,8%)	32 (10,1%)	53 (4,9%)	62 (7,6%)	6 (7,1%)
Resposta aos tratamentos de sangramento avaliadas como “Excelente” ou “Boa”: N/total (%)	252 (65,8%)	256 (82,6%)	881 (81,1%)	695 (85,2%)	67 (79,8%)

Para orientação ao paciente ou seus cuidadores, foram fornecidas as seguintes definições de resposta ao tratamento:

Excelente: alívio abrupto da dor e/ou melhora dos sinais de sangramento sem administração de infusão adicional

Boa: alívio definitivo da dor e/ou melhora dos sinais de sangramento, mas possivelmente requerendo mais de uma infusão para resolução completa



Moderada: Provável ou leve melhora, com pelo menos uma infusão adicional para resolução completa

Ruim: Nenhuma melhora ou piora da condição.

- Manejo perioperatório

Na Parte B, um total de 17 indivíduos completaram com sucesso 20 cirurgias usando Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) para hemostasia. Quatorze cirurgias de grande porte foram cirurgias ortopédicas articulares (3 artroplastias, 6 substituições de articulação e 3 sinovectomias, 2 outros procedimentos articulares). O tratamento com Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) forneceu controle hemostático “bom” ou “excelente” durante todas as cirurgias de grande porte. As doses iniciais pré-cirúrgicas administradas de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) variaram entre 2500 a 5000 UI. A mediana da dose total por cirurgia foi de 218,8 UI/kg com uma mediana de 35,1 UI/kg/infusão.

Foi reportado um total de 34 cirurgias de pequeno porte realizadas em 19 indivíduos durante a Parte A do estudo principal ou de extensão. Mais da metade dessas cirurgias foram extrações dentárias ou outros procedimentos odontológicos. Nenhum indivíduo necessitou de transfusão de sangue. A adequação da hemostasia durante as cirurgias de pequeno porte foi avaliada como “boa” ou “excelente” em todos os casos relatados. Não foram reportadas complicações relacionadas à hemostasia.

Crianças (7 a <12 anos de idade)

Um total de 7 pacientes na faixa etária de 7 a <12 anos, sendo 5 pacientes no Estudo PROTECT Kids e 2 pacientes no Estudo Alfa-PROTECT, tiveram 10 pequenas cirurgias. A adequação da hemostasia durante as pequenas cirurgias foi avaliada como ‘boa’ ou ‘excelente’ em 4 casos, ‘moderada’ em 1 caso e ‘não relatada’ em 5 casos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol), uma forma PEGuilada do fator anti-hemofílico recombinante, substitui temporariamente o Fator VIII de coagulação ausente necessário para hemostasia efetiva em pacientes com hemofilia A congênita. Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) apresenta uma meia-vida terminal estendida ($t_{1/2}$) e um aumento da área sob a curva com a peguilação comparado ao Kogenate[®] (fator VIII de coagulação recombinante) (ver item “Características farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas”). A peguilação no domínio A3 reduz a depuração (clearance) do Fator VIII enquanto mantém as funções normais da molécula de Fator VIII recombinante (rFVIII) com deleção no domínio B.



- Efeitos farmacodinâmicos

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) é prolongado em pessoas com hemofilia. A determinação do TTPa é um ensaio convencional *in vitro* para a atividade biológica do Fator VIII. O tratamento com Jivi® (alfadamoctocogue pegol) normaliza o TTPa de maneira semelhante ao obtido com o Fator VIII derivado do plasma. A administração de Jivi® (alfadamoctocogue pegol) aumenta os níveis plasmáticos do Fator VIII e pode temporariamente corrigir o defeito de coagulação em pacientes com hemofilia A.

➤ Propriedades farmacocinéticas

Em um estudo clínico Fase I multicêntrico, não randomizado, aberto e de grupo paralelo, a farmacocinética (PK) de Jivi® (alfadamoctocogue pegol) foi avaliada e comparada com Kogenate® (fator VIII de coagulação recombinante) seguindo administração de dose única ou multidose em dois coortes de indivíduos tratados previamente com 18 anos de idade ou mais velhos com hemofilia A grave. Foram utilizadas doses únicas de Jivi® (alfadamoctocogue pegol) 25 UI/kg e 60 UI/kg e Kogenate® (fator VIII de coagulação recombinante) 25 UI/kg e 50 UI/kg. A farmacocinética (PK) também foi avaliada após a dosagem de 25 UI/kg duas vezes por semana e 60 UI/kg uma vez por semana durante 8 semanas. Os parâmetros farmacocinéticos (PK) basearam-se na atividade plasmática do Fator VIII medida pelo ensaio cromogênico e método de coagulação de um estágio. Os dados de farmacocinética (PK) baseados no ensaio cromogênico indicam que Jivi® (alfadamoctocogue pegol) tem uma redução na depuração (clearance) que resulta em um aumento na meia-vida terminal ($t_{1/2}$) de ~1,4 vezes (18,5 h para Jivi® (alfadamoctocogue pegol) na dose de 60 UI/kg comparado com 13,0 h para Kogenate® (fator VIII de coagulação recombinante) na dose de 50 UI/kg) e aumento na Área Sob a Curva normalizada (AUCnorm) de ~1,4 vezes (72,1 kg*h/dL para Jivi® (alfadamoctocogue pegol) versus 50,2 kg*h/dL para Kogenate® [fator VIII de coagulação recombinante]). O perfil farmacocinético (PK) obtido na semana 8, após doses repetidas, foi comparável ao perfil farmacocinético (PK) obtido após a primeira dose. Foram observados aumentos proporcionais de dose entre as doses de 25 e 60 UI/kg. Em um estudo de fase II/III, a farmacocinética de Jivi® (alfadamoctocogue pegol) foi investigada em 22 pacientes tratados previamente (PTPs) (> 12 anos de idade) com hemofilia A grave seguindo administração de dose única de 60 UI/kg de Jivi® (alfadamoctocogue pegol) antes do início do tratamento de profilaxia e em 16 indivíduos após 6 meses de tratamento de profilaxia com Jivi® (alfadamoctocogue pegol). Em um estudo Fase III, a farmacocinética (PK) de Jivi® (alfadamoctocogue pegol) foi investigada em crianças < 12 anos de idade



seguinto uma dose de 60 UI/kg. A farmacocinética (PK) foi avaliada por ensaio cromogênico em 12 PTPs para 7 a <12 anos de idade.

A Tabela 5 resume os parâmetros de farmacocinética (PK) após dose única com base na atividade plasmática do Fator VIII medida pelo ensaio cromogênico e método de um estágio.

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos (média geométrica [%CV] e média aritmética [±DP] para Jivi® (alfadamoctocogúe pegol) após uma dose única de 60 UI/kg com base no ensaio cromogênico e no método de um estágio

Parâmetros (unidades)	Ensaio cromogênico N = 22	Método de um estágio N = 22	Ensaio cromogênico N = 12
	PTPs ≥ 12 anos		PTPs 7 a < 12 anos
AUC (UI*h/dL)	3710 (33,8) 3900 ± 1280	3910 (26,8) 4040 ± 1080	2840 (20,3) 2890 ± 547
AUC_{norm} (h*kg/dL)	62,5 (33,7) 65,7 ± 21,4	65,9 (26,9) 68,1 ± 18,1	47,5 (19,6) 48,3 ± 8,92
C_{max} (UI/dL)	163 (14,7) 164 ± 23,8	191 (19,7) 195 ± 37,0	127 (19,9) 130 ± 25,0
C_{max, norm} (kg/dL)	2,74 (14,7) 2,77 ± 0,396	3,23 (20,6) 3,29 ± 0,648	2,14 (18,4) 2,18 ± 0,393
t_½ (h)	17,1 (27,1) 17,6 ± 4,26	17,2 (25,3) 17,7 ± 4,27	15,6 (23,5) 16,0 ± 3,61
MRT_{IV} (h)	24,4 (27,5) 25,2 ± 6,19	24,1 (26,9) 24,9 ± 6,19	23,5 (24,4) 24,1 ± 5,97
V_{ss} (dL/kg)	0,391 (16,3) 0,396 ± 0,0631	0,366 (17,1) 0,371 ± 0,0632	0,495 (20,2) 0,504 ± 0,0989
CL (dL/h/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 ± 0,00553	0,0152 (26,9) 0,0157 ± 0,00408	0,0210 (19,6) 0,0214 ± 0,00432

AUC: área sob a curva; AUC_{norm}: AUC normalizada; C_{max}: concentração máxima do fármaco no plasma após dose única; C_{max, norm}: C_{max} normalizado; t_½: meia-vida terminal; MRT_{IV}: tempo médio de permanência após administração IV; V_{ss}: volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio; CL: depuração (clearance).

O perfil farmacocinético obtido em 16 pacientes, após doses repetidas, foi comparável ao perfil farmacocinético após a primeira dose.



Em geral, com base nos dados dos estudos fase I e fase II/III em indivíduos com idade entre 12-65 anos que receberam 60 UI/kg, a média de $t_{1/2}$ de Jivi[®] (alfadamocotocogú pegol) é de 17,4 horas (método de um estágio) e 17,6 horas (ensaio cromogênico). Os valores medianos gerais de recuperação do Fator VIII foram de 2,6 kg/dL (faixa: 1,3 a 4,5 kg/dL) usando o ensaio cromogênico e 2,8 kg/dL (faixa: 1,2 a 4,9 kg/dL) usando o método de um estágio.

A média de $t_{1/2}$ de Jivi[®] (alfadamocotocogú pegol) em crianças de 7 a <12 anos de idade foi de 16,0 horas (ensaio cromogênico) e os valores medianos gerais de recuperação do fator FVIII em 57 indivíduos foram de 1,9 kg/dL (intervalo: 1,1 a 3,8 kg/dL) por ensaio cromogênico.

No estudo principal e de extensão PROTECT VIII, os níveis de vale plasmáticos (trough) foram coletados repetidamente em todos os pacientes em estado de equilíbrio durante o tratamento profilático; os resultados são apresentados na Tabela 6 por regime de tratamento para pacientes ≥ 12 anos.

Tabela 6: Níveis mínimos do fator FVIII (média aritmética \pm DP) durante os períodos principal e de extensão em pacientes ≥ 12 anos após diferentes regimes de tratamento profilático baseados em ensaio cromogênico

Regime de tratamento	2 vezes por semana 30-40 UI/kg	A cada 5 dias 45-60 UI/kg	A cada 7 dias 60 UI/kg
Estudo principal	N = 15 (Dia 3) N = 16 (Dia 4)	N = 32	N = 26
Nível de vale (UI/dL)	Dia 3: 6,8 \pm 3,4 Dia 4: 2,9 \pm 2,1	2,4 \pm 2,3	1,5 \pm 1,4
Extensão	N = 9 (Dia 3) N = 16 (Dia 4)	N = 22	N = 17
Nível de vale (UI/dL)	Dia 3: 5,0 \pm 3,6 Dia 4: 2,6 \pm 2,3	2,1 \pm 2,1	1,4 \pm 1,1

Um modelo farmacocinético populacional foi desenvolvido com base em medições (de amostragem farmacocinética densa e todas as amostras de recuperação) ao longo dos 3 estudos clínicos (N=206). A Tabela 7 fornece os parâmetros farmacocinéticos baseados no modelo farmacocinético populacional.

Tabela 7: Parâmetros farmacocinéticos (PK) (média geométrica [%CV] baseada na estimativa farmacocinética populacional, usando ensaio cromogênico)



Parâmetro PK (unidade)	7 a < 12 anos N = 25	12 - < 18 anos N = 12	≥ 18 anos N = 133	Todos ≥ 12 anos N = 145
AUC (UI.h/dL)*	2694 (23)	3441 (34,2)	4052 (31,1)	3997 (31,6)
AUC _{norm} (kg.h/dL)	44,9 (23)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t _{1/2} (h)	15,0 (19,3)	16,8 (25,2)	17,4 (28,8)	17,4 (28,4)
V _{ss} (dL/kg)	0,481 (15,3)	0,423 (15,5)	0,373 (15,6)	0,376 (15,9)
CL (dL/h/kg)	0,0223 (22,9)	0,0174 (34,2)	0,0148 (31,1)	0,0150 (31,6)

* AUC calculada para uma dose de 60 UI/kg

Tempo gasto na faixa de concentração de Fator VIII de gravidade leve (≥ 5 UI/dL) a moderada (≥ 1 UI/dL) de hemofilia A.

As simulações de tempo para o limiar com base no modelo farmacocinético populacional indicam que a mediana do tempo para o limiar de 1 UI/dL em indivíduos com idade ≥ 12 anos seguindo uma dose de 60 UI/kg foi de 5,3 dias ou 127,2 horas (3,4 dias ou 81,5 horas – 5º percentil e 8 dias ou 192,3 horas – 95º percentil). Para aproximadamente 50% dos indivíduos, espera-se uma manutenção do nível do Fator VIII acima de 1 UI/dL por aproximadamente 5 dias, enquanto para ~20% dos pacientes, o nível de Fator VIII acima de 1 UI/dL também pode ser esperado por mais de 7 dias.

As concentrações médias de FVIII previstas nesta população mostram que pacientes ≥ 12 anos dosados duas vezes por semana (intervalo de 3 e 4 dias) são esperados que mantenham a concentração de Fator VIII acima de 1 UI/dL por 100% do tempo e acima de 5 UI/dL por 86 % do tempo (30 UI/kg) e 90% do tempo (40 UI/kg). É previsto que os pacientes tratados a cada 5 dias mantenham a concentração de Fator VIII acima de 1 UI/dL por 100% do tempo e acima de 5 UI/dL por 71% do tempo. É previsto que os pacientes tratados com 60 UI/kg a cada 7 dias estejam acima de 1 UI/dL em média por 79% do tempo e acima de 5 UI/dL por 54% do tempo.

- Pacientes Pediátricos

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) não é indicado para o uso em pacientes pediátricos com < 7 anos de idade (ver item “Reações adversas”)

- Diferenças Étnicas

As diferenças étnicas na farmacocinética de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) são improváveis porque a eliminação de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol), uma preparação proteica, não é mediada pela depuração das enzimas com polimorfismo genético que



metabolizam fármacos.

Os dados farmacocinéticos baseados na análise não compartimental indicam que não há diferenças étnicas significativas entre asiáticos e não asiáticos em relação às propriedades farmacocinéticas.

➤ **Dados pré-clínicos de segurança**

Um conjunto abrangente de farmacologia não clínica, farmacologia de segurança, estudos de farmacocinética e toxicologia foi conduzido para demonstrar a segurança e a eficácia de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol). Estudos não clínicos avaliando Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) em modelos de eficácia de camundongos e cães com hemofilia A demonstraram restauração da hemostasia. A proteção a longo prazo do sangramento correlacionou-se com a farmacocinética melhorada de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol). Estudos em animais adultos e juvenis não identificaram efeitos relacionados ao Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) ou ao PEG. Estudos de dose única em ratos com fração PEG marcada radioativamente mostraram que não havia indicação de retenção ou ligação irreversível da radioatividade no corpo do animal. Especificamente, não foi detectada radioatividade residual no cérebro, indicando que o composto radiomarcado não atravessou a barreira hematoencefálica. Adicionalmente, foi demonstrada em ratos a excreção da fração PEG de 60kDA de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) via urina e fezes. O programa não-clínico de segurança não identificou qualquer preocupação para os seres humanos.

- Toxicidade sistêmica (toxicidade de dose repetida)

Os estudos não-clínicos de toxicidade sistêmica, em ratos e coelhos, não identificaram quaisquer preocupações para seres humanos com base em estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida. Estudos em animais juvenis (rato) não identificaram efeitos específicos da idade. A fração PEG, quando testada isoladamente, não apresentou qualquer toxicidade, após administração aguda ou repetida, em doses elevadas ao longo de 4 semanas, em ratos e coelhos. Em um estudo de toxicidade crônica de longo prazo de 6 meses, nenhuma indicação de acúmulo de PEG ou outros efeitos relacionados à administração de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) foram observados.

- Embriotoxicidade/Teratogenicidade

O desenvolvimento embrio-fetal não foi avaliado em animais uma vez que a população de pacientes é principalmente masculina.

- Toxicidade reprodutiva

Os órgãos reprodutivos foram avaliados por histologia nos estudos de toxicidade sistêmica.



Nenhum efeito nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos foi observado em estudos de toxicidade por administração repetida.

- Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de genotoxicidade com Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol). Foi conduzido um conjunto padrão de estudos de genotoxicidade com a fração PEG utilizada no Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) e não foram observadas indicações de efeitos genotóxicos.

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade. Devido ao seu mecanismo de ação limitado à cascata de coagulação, não se espera que Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) tenha quaisquer efeitos proliferativos ou imunomoduladores. As moléculas PEG não são reativas e nem Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) nem PEG isolados mostraram quaisquer alterações teciduais nos estudos de toxicidade sistêmica. Em geral, as moléculas PEG de vários tamanhos e os produtos de Fator VIII não são genotóxicos, e têm sido utilizados em pacientes por muitos anos e não mostraram qualquer indicação de um potencial carcinogênico.

- Segurança farmacológica

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) não afeta o sistema nervoso central (SNC) e periférico, ou funções renais.

- Tolerância local

Não foi observada qualquer indicação de intolerância nos locais de injeção IV em ratos e coelhos.

- Toxicidade de dose repetida

Doses várias vezes superiores à dose clínica recomendada não demonstraram qualquer toxicidade em estudos de dose única e multidoses em ratos e coelhos. Estudos adicionais foram conduzidos com a fração PEG isolada e não demonstraram qualquer toxicidade em estudos de dose única e multidoses em ratos e coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.
Reações alérgicas conhecidas a proteínas de hamster ou camundongo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Hipersensibilidade



Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, são possíveis com Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol).

Os pacientes devem ser informados a respeito de sinais iniciais potenciais de reações de hipersensibilidade incluindo pressão no peito, tonturas, hipotensão leve e náuseas durante a infusão que podem progredir para reações anafiláticas. O tratamento sintomático e a terapia para hipersensibilidade deverão ser instituídos conforme apropriado. Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a injeção/infusão deve ser interrompida imediatamente. Em caso de anafilaxia, as medidas terapêuticas padrão vigentes para o tratamento devem ser observadas.

Reações de hipersensibilidade podem também estar relacionadas a anticorpos contra o polietilenoglicol (PEG) (ver item “Advertências e Precauções - Resposta imune ao polietilenoglicol [PEG]”).

- Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII é uma complicação conhecida no manejo de indivíduos com hemofilia A. Esses inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do Fator VIII, que são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando o ensaio Bethesda modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado à exposição ao Fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 20 dias de exposição (DEs) e a outros fatores genéticos e ambientais. Raramente, os inibidores podem se desenvolver após os primeiros 100 dias de exposição (DEs).

Casos de inibidores recorrentes (baixa titulação) foram observados após a troca de um produto de Fator VIII por outro em pacientes tratados previamente, com mais de 100 dias de exposição, que têm uma história prévia de desenvolvimento de inibidores. Portanto, é recomendado monitorar todos os pacientes cuidadosamente quanto à ocorrência de inibidores após qualquer troca de produto.

Em geral, todos os pacientes tratados com produtos de Fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de inibidores através da observação clínica e testes laboratoriais apropriados. Se os níveis plasmáticos esperados da atividade do fator VIII não forem atingidos, ou se o sangramento não for controlado com uma dose apropriada, deve ser realizado teste para presença de inibidor de Fator VIII. Em pacientes com altos níveis de inibidores, a terapia com Fator VIII pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O manejo desses pacientes deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores de Fator VIII.

- Resposta imune ao polietilenoglicol (PEG)



Foi observada resposta imune clínica associada a anticorpos anti-PEG, manifestada como sintomas de hipersensibilidade aguda e/ou perda de efeito do medicamento, nos primeiros 4 dias de exposição (DEs), primeiramente em pacientes com < 6 anos de idade (10 de 44). Entre os pacientes com 7 anos de idade ou mais velhos, um paciente desenvolveu uma reação de hipersensibilidade no quarto dia de exposição associada ao aumento no anticorpo IgM anti-PEG. Outro paciente desenvolveu perda do efeito do medicamento após o 2º dia de exposição associada a títulos elevados de anticorpos IgM anti-PEG (ver itens “Advertências e Precauções – Hipersensibilidade” e “Reações Adversas”).

Esta resposta imune clínica foi transitória e ocorreu na ausência de inibidores de Fator VIII e os pacientes puderam retomar sua terapia efetiva prévia com Fator VIII sem atraso.

No caso de suspeita clínica de perda do efeito do medicamento, recomenda-se teste para inibidores de Fator VIII (veja item “Advertências e Precauções – Inibidores”) e recuperação do Fator VIII.

Um nível baixo de Fator VIII pós-infusão na ausência de inibidores detectáveis de Fator VIII indica que a perda do efeito do medicamento é, provavelmente, devido ao alto título de anticorpos IgM anti-PEG. Jivi® (alfadamocogogue pegol) deve ser descontinuado e os pacientes rapidamente trocados para um produto de Fator VIII eficaz previamente.

Devido à natureza transitória dos anticorpos IgM anti-PEG, que desaparecem dentro de 4-6 semanas, pode ser considerado reiniciar o tratamento com Jivi® (alfadamocogogue pegol).

Os níveis de recuperação do fator VIII devem ser verificados ao reiniciar o tratamento.

Uma pequena redução na recuperação (recuperação de cerca de 1 UI/dL por UI/kg) após o início do tratamento pode ser devido a títulos transitórios de anticorpos IgM anti-PEG baixos, conforme observado em crianças com menos de 12 anos de idade. Nestes casos, a dose deve ser aumentada para 60 UI/kg até a normalização da recuperação.

Não foi observada mudança de classe de imunoglobulina de IgM para IgG em nenhum caso.

- Distúrbios cardiovasculares

Pacientes com hemofilia A com fatores de risco ou com doenças cardiovasculares podem ter o mesmo risco de desenvolver eventos cardiovasculares que pacientes sem hemofilia quando a coagulação tiver sido normalizada pelo tratamento com fator VIII.

Em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, toda a terapia de substituição com produtos de fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

- Infecção relacionada a cateter



Se um dispositivo de acesso venoso central (CVAD, do inglês “Central Venous Access Device”) for necessário, o risco de complicações relacionadas ao CVAD incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local do cateter devem ser considerados.

➤ **Fertilidade, gravidez e lactação**

- Gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com Jivi[®]. Com base na ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, a experiência em relação ao uso do Fator VIII durante a gravidez e amamentação não está disponível. Portanto, o Fator VIII deve ser utilizado durante a gravidez e lactação somente se for claramente indicado.

Categoria C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

- Fertilidade

Nos estudos de toxicidade sistêmica de dose repetida com Jivi[®] (alfadamocotocogue pegol), em ratos e coelhos, não foram observados efeitos relacionados ao tratamento nos órgãos reprodutivos masculinos.

➤ **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Jivi[®] (alfadamocotocogue pegol) não tem influência sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação de produtos do fator VIII de coagulação humano com outros produtos medicinais foi reportada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO



Jivi[®] (alfadamocotocogue pegol) deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Não congelar.

Manter o frasco-ampola e a seringa preenchida dentro do cartucho para proteger da luz. Não utilizar o produto fora do prazo de validade indicado nos rótulos e no cartucho do produto.

Dentro do seu prazo de validade, o armazenamento do pó liofilizado para solução injetável pode ser feito à temperatura até 25 °C por 6 meses e à temperatura até 30 °C por 3 meses, como em situações de armazenamento doméstico.

Se produto for armazenado fora do refrigerador, adicione a data de sua retirada da refrigeração e anote o novo prazo de validade no cartucho e no frasco-ampola. A nova data de validade deve ser 6 meses (25 °C) ou 3 meses (30 °C) a partir da data da retirada do produto do refrigerador, ou a data de validade previamente descrita na embalagem, a que ocorrer mais cedo. Uma vez que o produto é retirado da refrigeração, ele não pode ser devolvido ao refrigerador.

Administrar Jivi[®] (alfadamocotocogue pegol), após reconstituição, o mais rapidamente possível. Caso contrário, armazenar em temperatura ambiente por não mais que 3 horas. Este produto é para uso único. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

O prazo de validade de Jivi[®] (alfadamocotocogue pegol) é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, administrar em até 3 horas.

➤ **Características organolépticas**

Pó liofilizado para solução injetável:

- sólido branco a levemente amarelado (antes da reconstituição).
- líquido límpido e incolor (após reconstituição com água para injetáveis).

Diluyente (água para injetáveis): líquido límpido

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Método de administração**

Uso intravenoso.



➤ **Posologia**

O tratamento deve ser sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de hemofilia.

A dose e a duração da terapia de substituição para obtenção da hemostasia devem ser individualizadas de acordo com a necessidade do paciente (peso, gravidade do distúrbio da função hemostática, o local e a extensão/gravidade do sangramento e o nível de fator VIII desejado).

O número de unidades de fator VIII administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), de acordo com o padrão de concentração vigente da Organização Mundial de Saúde (OMS) para produtos de fator VIII. A atividade plasmática de fator VIII é expressa tanto em porcentagem (relativa ao plasma humano normal) quanto em Unidades Internacionais (relativa ao Padrão Internacional para fator VIII plasmático).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente a essa quantidade de fator VIII em 1 (um) mL de plasma humano normal. O cálculo da dose requerida de fator VIII é baseado na constatação empírica de que 1 (uma) UI de fator VIII por kg de peso corpóreo aumenta a atividade plasmática do fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal.

O efeito clínico do fator VIII é o elemento mais importante na avaliação da eficácia do tratamento. Pode ser necessário administrar mais Jivi[®] (alfadamoctocogúe pegol) do que se estimava a fim de atingir resultados clínicos satisfatórios. Se a dose calculada não atingir os níveis esperados de Fator VIII ou se o sangramento não for controlado após a administração da dose calculada, deve-se suspeitar da presença de inibidor ou anticorpos anti-PEG circulantes no paciente (ver item “Advertências e Precauções”).

Taxa de administração

Infundir Jivi[®] (alfadamoctocogúe pegol) por via intravenosa por um período de 1 a 15 minutos, dependendo do volume total.

Adapte a taxa de administração à resposta individual de cada paciente (taxa máxima de infusão 2,5 mL/min).

Cada frasco de Jivi[®] (alfadamoctocogúe pegol) é marcado com a potência do fator VIII expressa em UI. A potência marcada é baseada no ensaio cromogênico.

A dose total máxima recomendada por perfusão é de, aproximadamente, 6000 UI (arredondada para o tamanho do frasco) (ver item “Resultados de eficácia”).

- Tratamento sob demanda



A dose requerida de Jivi[®] (alfadamocotocogúe pegol) é determinada usando a seguinte fórmula:

Dose requerida (UI) = peso corpóreo (kg) x aumento desejado do fator VIII (% do normal ou UI/dL) x recíproco da recuperação observada/esperada (por exemplo, 0,5 para recuperação de 2 UI/dL por UI/kg).

A dose necessária para alcançar a hemostasia depende do tipo e da gravidade do episódio de sangramento.

No caso dos seguintes eventos hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deve cair abaixo de determinado nível de atividade plasmática (em [% do normal][UI/dL]) no período correspondente. A Tabela 8 a seguir pode ser usada para orientar a dosagem em episódios de sangramento:

Tabela 8: Orientação para tratamento sob demanda e controle dos episódios de sangramento

Grau de sangramento/ Evento hemorrágico	Nível de atividade do fator VIII requerido (% ou UI/dL)	Frequência de doses (horas)	Duração da terapia
Menor (por exemplo, hemartrose em estágios iniciais, sangramento muscular de pequeno porte e sangramento oral)	20 - 40	Repetir a cada 24 - 48 horas	Até que o sangramento seja resolvido
Moderado (por exemplo, hemartrose, sangramento muscular ou hematoma mais extensos)	30 - 60	Repetir a infusão a cada 24 - 48 horas	Até que o sangramento seja resolvido
Maior (por exemplo,	60 - 100	Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas	Até que o sangramento seja



hemorragia intracraniana, intra-abdominal ou intratorácica, sangramento gastrointestinal, sangramento no sistema nervoso central, sangramento no espaço retrofaríngeo ou retroperitoneal, ou na bainha do iliopsoas, hemorragia com risco à vida ou ao membro)			resolvido
--	--	--	-----------

- Manejo perioperatório

Um guia para dose de Jivi[®] (alfadamococogue pegol) durante cirurgia (manejo perioperatório) é fornecido na Tabela 9.

Deve ser dada consideração para manutenção da atividade do fator VIII igual ou acima do intervalo alvo.

Tabela 9: Orientação para manejo perioperatório (durante cirurgia)

Tipo de cirurgia	Nível de atividade do fator VIII requerido (% ou UI/dL)	Frequência de doses (horas)	Duração da terapia (dias)
De pequeno porte (por exemplo, extração dentária)	30 - 60 (pré e pós-operatório)	A cada 24 horas	Pelo menos 1 dia, até que a cicatrização seja alcançada.
De grande porte (por exemplo, cirurgia intracraniana, intra-	80 - 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a dose a cada 12 - 24 horas	Até adequada cicatrização da ferida, depois terapia por pelo



abdominal, intra-torácica, ou substituição de articulação [artroplastia])			menos mais 7 dias para manter a atividade do Fator VIII em 30 - 60% (UI/dL).
---	--	--	--

- Tratamento de profilaxia

Todas as decisões de tratamento para identificar regimes de tratamentos de profilaxia apropriados devem ser orientadas pelo julgamento clínico com base nas características individuais do paciente e na resposta ao tratamento (ver item “Resultados de eficácia” e “Características Farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

Adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais)

Para profilaxia o regime é:

- 45 - 60 UI/kg a cada 5 dias.

Com base nas características clínicas dos pacientes, o regime de profilaxia também pode ser:

- 60 UI/kg a cada 7 dias ou
- 30 - 40 UI/kg duas vezes por semana.

Crianças (7 a < 12 anos)

Para profilaxia, o regime é:

- 40-60 UI/kg duas vezes por semana.

A dose inicial recomendada é: 60 UI/kg duas vezes por semana.

- Monitoramento do tratamento

Durante o curso do tratamento, a determinação apropriada dos níveis de fator VIII é aconselhada para confirmar que níveis adequados de Fator VIII foram atingidos. Os pacientes individualmente podem variar na sua resposta ao Fator VIII, demonstrando diferentes meias-vidas e recuperações. A dose baseada no peso corpóreo pode requerer ajuste em pacientes abaixo do peso ou com excesso de peso. Em particular no caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, monitorar precisamente a terapia de reposição por meio da análise da coagulação (atividade plasmática do fator VIII).

Ao utilizar o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) *in vitro* baseado no método de coagulação de um estágio para determinação da atividade do fator VIII em amostras de sangue de pacientes, os resultados da atividade plasmática do fator VIII podem ser significativamente afetados tanto pelo tipo de reagente do TTPa quanto pelo padrão de



referência utilizado no método que pode resultar em super ou subestimativa da atividade do Fator VIII.

Ensaios cromogênicos (de acordo com a Farmacopeia Europeia) podem ser utilizados para medir com precisão a atividade do Fator VIII do Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol), no entanto, podem existir discrepâncias significativas entre os resultados dos ensaios obtidos por TTPa baseado no método de coagulação de um estágio e no ensaio cromogênico. Isso é importante quando se monitora a atividade do Fator VIII do Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol), e quando se altera o laboratório e/ou reagentes utilizados no ensaio. Portanto, a adequabilidade do ensaio deve ser verificada.

Para produtos de Fator VIII modificados de longa duração, é conhecido que os resultados do método de coagulação de um estágio são altamente dependentes do padrão referência e do reagente do TTPa utilizado resultando em super ou subestimativa da atividade do Fator VIII. Um estudo de campo indicou que a atividade do Fator VIII do Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) pode ser medida com precisão no plasma usando tanto um ensaio de substrato cromogênico (CS, do inglês “Chromogenic Substrate”) validado quanto método de coagulação de um estágio (OS, do inglês “One-Stage”). Neste estudo de campo, método de um estágio baseados especificamente em sílica (por exemplo, APTT-SP, STA-PTT) subestimaram a atividade do Fator VIII do Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) em amostras de plasma.

APTT-SP refere-se ao tempo de tromboplastina parcialmente ativada/fosfolípido sintético. STA-PTT refere-se ao Stago STA-PTT Automate 5.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Pacientes pediátricos

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) não é indicado para uso em pacientes não tratados previamente (PUPs).

Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) não é indicado para o uso em crianças menores que 7 anos de idade (ver item “Reações adversas”).

- Pacientes geriátricos

Os estudos clínicos não incluíram pacientes com 65 anos de idade ou mais. Assim como para qualquer paciente recebendo fator VIII de coagulação recombinante (rFVIII), a seleção da dose para um paciente idoso deve ser individualizada.

- Pacientes com insuficiência hepática

O ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática não foi avaliado em estudos clínicos.



- Pacientes com insuficiência renal

O ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal não foi avaliado em estudos clínicos.

- Gênero

Não há dados disponíveis em mulheres uma vez que hemofilia A raramente ocorre em mulheres. Não foram incluídas mulheres em estudos clínicos.

➤ Dose máxima diária

Ver no item “Posologia” a dose necessária para obtenção da hemostasia.

➤ Incompatibilidades

Este produto não deve ser misturado a outros produtos medicinais ou diluentes.

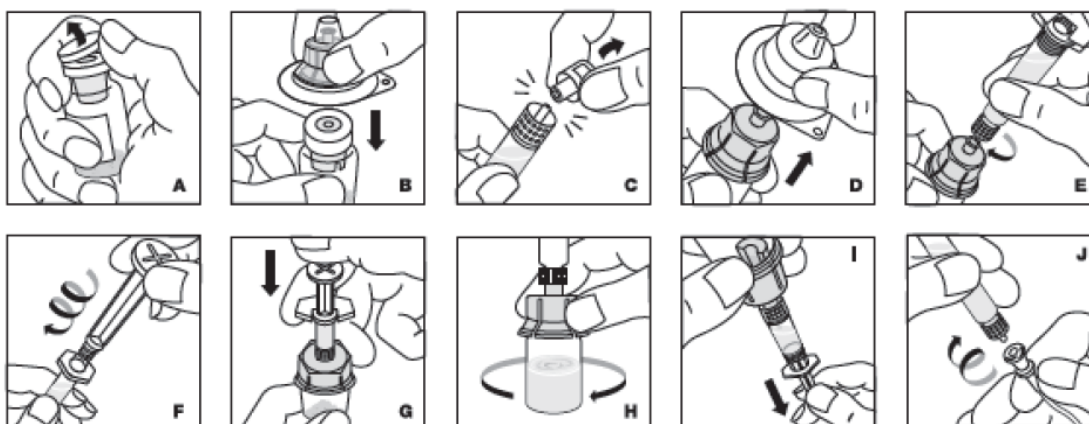
➤ Instruções de uso

O produto reconstituído deve ser filtrado antes da administração para remover potencial material particulado na solução. A filtração é obtida usando o adaptador para frasco-ampola.

1. Aqueça com suas mãos, tanto o frasco-ampola como a seringa fechados, até uma temperatura confortável (não exceder 37 °C).
2. Remova o lacre protetor do frasco-ampola (Fig. A). Limpe assepticamente a tampa de borracha com álcool, tendo o cuidado de não manusear a tampa de borracha.
3. Coloque o frasco-ampola com produto em uma superfície firme, não escorregadia. Retire a cobertura de papel da embalagem plástica do adaptador para frasco-ampola. Não remova o adaptador da embalagem plástica. Segurando a embalagem do adaptador, coloque-o sobre o frasco-ampola e pressione firmemente para baixo (Fig. B). O adaptador irá se acoplar sobre a tampa do frasco-ampola. Não remova a embalagem do adaptador nesta etapa.
4. Segurando a seringa pelo corpo, retire a tampa da ponta da seringa (Fig. C). Não toque a ponta da seringa com as mãos ou qualquer superfície. Coloque a seringa de lado para seu uso posterior.
5. Agora remova e descarte a embalagem do adaptador (Fig. D).
6. Conecte a seringa preenchida na parte rosqueada do adaptador para frasco-ampola girando no sentido horário (Fig. E).

7. Segure o êmbolo pela parte superior e retire-o da embalagem. Evite tocar a lateral e a parte rosqueada do êmbolo. Imediatamente conecte o êmbolo girando-o firmemente no sentido horário na tampa de borracha da seringa com rosca. (Fig. F).
8. Injete o diluente empurrando lentamente o êmbolo para baixo (Fig. G).
9. Gire em círculos delicadamente o frasco-ampola até completa dissolução (Fig. H). Não agite o frasco. Assegure-se de que o pó esteja completamente dissolvido. Não use soluções que contenham partículas visíveis ou que estejam turvas.
10. Transfira a solução para a seringa segurando o frasco-ampola na extremidade acima do adaptador para frasco-ampola e seringa (Fig. I) e em seguida puxe o êmbolo lenta e suavemente. Assegure-se de que o conteúdo total do frasco-ampola foi passado para seringa. **Remova o máximo de ar possível antes de remover a seringa do frasco-ampola, empurrando o ar lenta e cuidadosamente de volta para dentro do frasco-ampola.**
11. Com o êmbolo no lugar, remova a seringa do adaptador para frasco-ampola (o adaptador para frasco-ampola deve permanecer acoplado ao frasco-ampola). Conecte a seringa ao equipo fornecido dentro da embalagem de Jivi[®] (alfadamococogue pegol) e injete por via intravenosa (Fig. J).
12. Se o mesmo paciente for receber a administração de mais de um frasco-ampola, faça a reconstituição de cada frasco-ampola com a respectiva seringa preenchida com diluente e, então, junte as soluções em uma seringa maior (não fornecida na embalagem de Jivi[®] (alfadamococogue pegol)) e administre da maneira usual.

Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado ou alteração na cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.





9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

Um total de 256 pacientes (148 pacientes \geq 12 anos de idade, 108 pacientes $<$ 12 anos de idade) constituiu a população de segurança dos quatro estudos pivotais de Fase I e III [um estudo de Fase I e três estudos de Fase III: PROTECT VIII (excluindo pacientes de cirurgia apenas, exceto para desenvolvimento de inibidores) PROTECT Kids e Alfa PROTECT]. O tempo mediano no estudo para 208 pacientes \geq 7 anos de idade foi de 497 dias. O número total de dias de exposição (DEs) foi de 21516 com uma mediana de 92 dias de exposição (DEs) (intervalo: 1 a 309) por indivíduo; tempo mediano no estudo para pacientes pediátricos $<$ 7 anos de idade foi de 212 dias, com um total de 1845 dias de exposição (DEs) e mediana de 52 dias de exposição (DEs) (intervalo: 1-68) por indivíduo. As reações adversas mais frequentemente reportadas (\geq 5%) em estudos clínicos em pacientes tratados previamente (PTPs) foram cefaleia, tosse e pirexia.

➤ Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas baseadas nas experiências dos estudos clínicos com Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) estão apresentadas na Tabela 10 abaixo, ordenadas por Classificação por Sistema de Órgão (SOC). As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte padronização: muito comum (\geq 1/10), comum (\geq 1/100 a $<$ 1/10 pacientes), incomum (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100 pacientes), rara (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000), muito rara ($<$ 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 10: Lista tabulada de reações adversas^a

Classificação por Sistema de Órgão MedDRA	Frequência		
	Muito comum (\geq 1/10)	Comum (\geq 1/100 a $<$ 1/10)	Incomum (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100)
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal, Náusea, Vômito	
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Reações no local da injeção *, Pirexia	
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Disgeusia



Distúrbios psiquiátricos		Insônia	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse	
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos		Eritema **, Erupção cutânea (Rash) ***	Prurido
Distúrbios vasculares			Rubor

* inclui prurido no local da injeção, erupção cutânea (rash) no local da injeção, dor no local da injeção e prurido no local da punção do vaso

** inclui eritema e eritema multiforme

*** inclui erupção cutânea (rash), erupção cutânea (rash) papular

^aEstudos: Fase I, PROTECT VIII (Extensão Principal e Provisória), PROTECT Kids (Principal e Parte 2), Alfa PROTECT (Principal)

Estudos de segurança de longo prazo (extensão)

No PROTECT VIII, 121 pacientes adultos e adolescentes (> 12 anos de idade) continuaram na extensão. A mediana (intervalo) de tempo total em estudo (estudo principal + extensão) foi de 3,9 anos (intervalo de 0,8 a 7,0 anos). Os pacientes acumularam uma mediana de 224 DEs (intervalo de 23-698) por indivíduo. Trinta e seis pacientes foram tratados por ≥ 5 anos. Todos os pacientes no estudo principal e extensão acumularam 33437 DEs.

No (PROTECT Kids), 59/73 pacientes <12 anos continuaram no estudo de extensão. A mediana (intervalo) de tempo total no estudo (estudo principal + extensão) foi de 5,8 (1,0-6,6) anos com uma mediana de 430 (intervalo de 98-671) DE por indivíduo, 39 indivíduos foram tratados por ≥ 5 anos.

O número médio de dias de exposição ao Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) por indivíduo foi 237 (mín-máx: 1-698) para todos os indivíduos nos estudos clínicos.

No geral, em ambos os estudos de extensão, 75 pacientes foram observados por um período de tratamento de mais de 5 anos.

Não houve alteração no perfil de segurança durante os estudos de extensão PROTECT VIII e pediátrico (PROTECT Kids).

➤ Descrição das reações adversas selecionadas

A imunogenicidade foi avaliada durante os estudos clínicos com Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) em 158 (incluindo pacientes de cirurgia) adolescentes tratados previamente (≥ 12 anos de idade) e adultos diagnosticados com hemofilia A grave (FVIII <1%), e ≥ 150 dias de exposição (DEs) prévios. Havia 108 pacientes pediátricos tratados previamente < 12



anos de idade (veja item “Reações Adversas - Informações adicionais para populações especiais”).

- Inibidores do fator VIII

Não ocorreram casos novos ou confirmados de inibidores contra o Fator VIII. Um único resultado positivo não confirmado de baixa titulação de inibidor de Fator VIII (1,7 BU/mL) foi reportado em um paciente adulto submetido à cirurgia.

- Anticorpos anti-PEG

A imunogenicidade contra PEG foi avaliada por triagem anti-PEG e ensaio ELISA IgM anti-PEG específico. Um paciente (19 anos de idade) com asma, apresentou, no 4º dia de exposição (DEs), uma reação de hipersensibilidade clínica após infusão de Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol). O indivíduo relatou cefaleia, dor abdominal, falta de ar e rubor, todos os quais se resolveram após o tratamento padrão de asma. Nenhuma outra intervenção médica foi necessária. O evento foi associado a um aumento transitório da titulação de anticorpo IgM anti-PEG que foi negativo após re-teste durante acompanhamento.

Uma criança > 7 anos de idade desenvolveu título elevado de anticorpos neutralizantes IgM anti-PEG dentro dos primeiros 4 dias de exposição (DEs) associados à perda do efeito do medicamento. Os anticorpos desapareceram após a descontinuação do Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol). O indivíduo reiniciou com segurança o tratamento com Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol) 2 meses depois.

Títulos baixos de anticorpos anti-PEG transitórios para o isotipo IgM foram observados em alguns pacientes pediátricos dentro dos primeiros 4 dias de exposição (DEs) resultando em uma pequena redução na recuperação do Jivi[®] (alfadamoctocogue pegol). Nenhuma resposta imune clínica ao PEG resultando em perda de eficácia do medicamento ou hipersensibilidade foi observada a partir do 5º DE até o final dos estudos de extensão.

➤ Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes pediátricos

Em estudos clínicos completados com 108 pacientes pediátricos tratados previamente (PTPs) < 12 anos de idade (44 PTPs < 6 anos de idade, 64 PTPs 6-<12 anos de idade), reações adversas devido a resposta imune ao PEG foram observadas em crianças com menos de 6 anos de idade e uma criança com > 7 anos de idade (ver item “Descrição das reações adversas selecionadas”). Em 23% dos pacientes no grupo de idade < 6 anos de idade, foi observada perda do efeito do medicamento devido aos anticorpos neutralizantes IgM anti-PEG durante os primeiros 4 dias de exposição (DEs). Em 7% dos pacientes, a



perda de efeito do medicamento foi combinada com reações de hipersensibilidade (ver item “Advertências e precauções”). A resposta imune foi transitória. Nenhum gatilho ou preditivo da resposta imune ao PEG pôde ser identificado.

Jivi® (alfadamocotocogue pegol) não é indicado para o uso em pacientes pediátricos < 7 anos de idade.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram reportados sintomas de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7056.0123

Produzido por:
Bayer Healthcare LLC
Berkeley – EUA

Importado e Registrado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
CNPJ nº 18.459.628/0001-15
SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Uso restrito a estabelecimentos de saúde.

Uso sob prescrição.



Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/12/2025



1225u-VV-LAB-115092 -CCDS3



Bula Profissional - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/12/2022	5057315/22-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2022	5057315/22-6	10463 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2022	Não aplicável	VP/VPS	500 UI 1000 UI 2000 UI 3000 UI solução injetável
05/08/2025	1006143/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/10/2024	1507998/24-8	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	28/07/2025	-Apresentações 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? -Dizeres Legais	VP	500 UI 1000 UI 2000 UI 3000 UI solução injetável



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							-Apresentações 1.Indicações 2.Resultados de eficácia 3.Características farmacológicas 5.Advertências e precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9.Reações Adversas -Dizeres Legais	VPS	
22/12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/12/2025	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? -Dizeres Legais	VP	500 UI 1000 UI 2000 UI 3000 UI solução injetável



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							5.Advertências e precauções -Dizeres Legais	VPS	500 UI 1000 UI 2000 UI 3000 UI solução injetável