

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

### 1. NÁZOV LIEKU

Jivi 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Jivi 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Jivi 1 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Jivi 2 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Jivi 3 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Jivi 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Po rekonštitúcii s dodaným rozpúšťadlom obsahuje jeden ml roztoku približne 100 IU (250 IU/2,5 ml) ľudského koagulačného faktora VIII damoktokog alfa pegol.

#### Jivi 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Po rekonštitúcii s dodaným rozpúšťadlom obsahuje jeden ml roztoku približne 200 IU (500 IU/2,5 ml) ľudského koagulačného faktora VIII damoktokog alfa pegol.

#### Jivi 1 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Po rekonštitúcii s dodaným rozpúšťadlom obsahuje jeden ml roztoku približne 400 IU (1 000 IU/2,5 ml) ľudského koagulačného faktora VIII damoktokog alfa pegol.

#### Jivi 2 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Po rekonštitúcii s dodaným rozpúšťadlom obsahuje jeden ml roztoku približne 800 IU (2 000 IU/2,5 ml) ľudského koagulačného faktora VIII damoktokog alfa pegol.

#### Jivi 3 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Po rekonštitúcii s dodaným rozpúšťadlom obsahuje jeden ml roztoku približne 1 200 IU (3 000 IU/2,5 ml) ľudského koagulačného faktora VIII damoktokog alfa pegol.

Medzinárodná jednotka (IU) sily lieku je stanovená podľa chromogénneho testu v súlade s Európskym liekopisom.

Špecifická aktivita lieku Jivi je približne 10 000 IU/mg bielkoviny.

Liečivo damoktokog alfa pegol je špecificky PEGylovaný rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII s odstránenou B-doménou vytvorený v obličkových bunkách mláďat škrečkov (*Baby Hamster Kidney*, BHK) s rozvetvenou polyetylén glykolovou zložkou s molekulovou hmotnosťou 60 kDa (dva 30 kDa PEG). Molekulová hmotnosť proteínu je približne 234 kDa.

Jivi sa vyrába bez pridania akéhokoľvek proteínu ľudského alebo zvieracieho pôvodu počas procesu bunkovej kultivácie, prečisťovania, PEGylácie alebo finálnej formulácie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: pevný, biely až slabožltý.  
Rozpúšťadlo: číry roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u predtým liečených pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) vo veku  $\geq 12$  rokov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofílie.

#### Monitorovanie liečby

Odporúča sa, aby sa počas liečby správne určili hladiny faktora VIII, aby sa mohlo potvrdiť dosiahnutie adekvátnych hladín FVIII. Jednotliví pacienti môžu odpovedať na podanie faktora VIII rôzne a preukazovať rôzne hodnoty polčasu a zotavenia. U pacientov s nadváhou môže dávka založená na telesnej hmotnosti vyžadovať úpravu. Najmä v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné monitorovanie substitučnej liečby pomocou vyšetrenia koagulácie (plazmatickej aktivity faktora VIII).

Pri použití jednostupňového testu zrážania *in vitro* na báze aktivovaného čiastočného tromboplastínového času (aPTT) na určenie aktivity faktora VIII v krvných vzorkách pacientov môžu byť výsledky aktivity plazmatického faktora VIII výrazne ovplyvnené typom reakčného činidla aPTT aj referenčným štandardom použitým v teste. To môže spôsobiť nadhodnotenie alebo podhodnotenie aktivity faktora VIII. Treba poznamenať, že medzi výsledkami testu získanými špecifickými reakčnými činidlami použitými v jednostupňovom teste zrážania na báze aPTT a chromogénnom teste sa môžu vyskytnúť výrazné rozdiely. To je dôležité pri monitorovaní aktivity faktora VIII lieku Jivi a pri zmene laboratória a/alebo reakčných činidiel použitých v teste. Platí to aj pre lieky s modifikovaným dlhodobým účinkujúcim faktorom VIII.

Laboratória, ktoré chcú merať aktivitu lieku Jivi, by mali skontrolovať presnosť svojich postupov. Štúdiá vykonaná v teréne ukázala, že aktivitu faktora VIII lieku Jivi je možné presne merať v plazme pomocou buď validovaného testu chromogénneho substrátu (ChS) alebo jednostupňového (JS) testu zrážania s použitím špecifických reakčných činidiel. Pri lieku Jivi môžu niektoré jednostupňové testy na báze oxidu kremičitého (napr. APTT-SP, STA-PTT) podhodnocovať aktivitu faktora VIII lieku Jivi vo vzorkách plazmy. Niektoré reakčné činidlá, napr. s aktivátormi na báze kaolínu, majú potenciál nadhodnocovať.

Klinický účinok faktora VIII je najdôležitejším prvkom pri hodnotení účinnosti liečby. Na dosiahnutie uspokojivých klinických výsledkov môže byť potrebné upraviť individuálne dávkovanie pre jednotlivých pacientov. Ak sa vypočítanou dávkou nedocielia očakávané hladiny faktora VIII alebo ak po podaní vypočítanej dávky nebude krvácanie pod kontrolou, treba u pacienta predpokladať prítomnosť cirkulujúceho inhibítora faktora VIII alebo protilátok proti PEG (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

Dávka a trvanie substitučnej terapie závisia od závažnosti deficitu faktora VIII, miesta a rozsahu krvácania a klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu koncentráту WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vo vzťahu k normálnej ľudskej plazme), alebo prednostne v jednotkách IU (vo vzťahu k medzinárodnému štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej jednotky IU faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcemu sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

#### Liečba podľa potreby

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 jednotka IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 – 2,5 % normálnej aktivity.

Požadovaná dávka lieku Jivi sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť (kg) x požadované zvýšenie faktora VIII (% alebo IU/dl) x prevrátená hodnota pozorovaného zotavenia (t. j. 0,5 v prípade zotavenia o 2,0 %).

Množstvo, ktoré sa má podať, a frekvencia podávania majú byť vždy zamerané na klinickú účinnosť požadovanú v individuálnych prípadoch.

V prípade nasledujúcich hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu plazmatickej aktivity (v % z normálu). Nasledujúca tabuľka sa môže použiť ako návod na dávkovanie pri krvávacích epizódach a chirurgických zákrokoch:

**Tabuľka 1: Návod na dávkovanie pri krvávacích epizódach a chirurgických zákrokoch u dospelých**

Stupeň hemorágie/ typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka liečby (dni)
<u>Hemorágia</u>		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 – 40	Injekciu opakujte každých 24 – 48 hodín. Minimálne 1 deň, kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 – 60	Injekciu opakujte každých 24 – 48 hodín počas 3 až 4 dní alebo dlhšie, kým bolesť a akútna slabosť nevyimznú.
<u>Ohrozujúce život</u>		
Hemorágie	60 – 100	Injekciu opakujte každých 8 až 24 hodín, kým ohrozenie nevyimzne.
<u>Chirurgický zákrok</u>		
Malý chirurgický zákrok vrátane extrakcie zubu	30 – 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, kým sa nedosiahne zahojenie.
<u>Veľký chirurgický zákrok</u>		
	80 – 100 (pred operáciou a po nej)	Dávku opakujte každých 12 – 24 hodín, kým sa rana primerane nezahojí, následne liečba minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII na úrovni 30 % – 60 % (IU/dl).

## *Profylaxia*

Všetky liečebné rozhodnutia na identifikovanie vhodných profylaktických liečebných režimov sa majú riadiť klinickým úsudkom na základe individuálnej charakteristiky pacienta a reakcie na liečbu.

Pri profylaxii je dávka 45 - 60 IU/kg každých 5 dní. Na základe klinických charakteristických vlastností pacienta môže byť dávka aj 60 IU/kg každých 7 dní alebo 30 - 40 IU/kg dvakrát týždenne (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pri profylaxii nemá byť u pacientov s nadváhou maximálna dávka na injekciu vyššia ako približne 6 000 IU.

## *Pediatrická populácia*

Jivi nie je indikovaný doposiaľ neliečeným pacientom a pacientom mladším ako 12 rokov.

## *Dospievajúca populácia*

Dávkovanie pri individualizovanej a profylaktickej liečbe je u dospievajúcich pacientov rovnaké ako u dospelých pacientov.

## *Staršia populácia*

Skúsenosti s pacientmi vo veku  $\geq 65$  rokov sú obmedzené.

## Spôsob podávania

Jivi je určený na intravenózne použitie.

Jivi sa má aplikovať intravenózne počas 2 až 5 minút v závislosti od celkového objemu. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa pohodlia pacienta (maximálna rýchlosť injekčného podania: 2,5 ml/min).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známe alergické reakcie na myšie alebo škrečie proteíny.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### Precitlivosť

V súvislosti s používaním lieku Jivi sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Liek môže obsahovať stopy myších a škrečích proteínov. Reakcie z precitlivosti môžu tiež súvisieť s protilátkami proti PEG (pozri odstavec „Imunitná odpoveď na polyetylén glykol (PEG)“). Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných prejavoch reakcií z precitlivosti vrátane žihľavky, generalizovanej žihľavky, pocitu tiesne na hrudníku, sipotu, hypotenzie a anafylaxie. Podľa potreby sa má začať so symptomatickou liečbou precitlivosti. V prípade anafylaxie alebo šoku treba použiť aktuálne medicínske štandardy liečby.

## Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v jednotkách Bethesda (*Bethesda Units, BU*) na ml plazmy použitím modifikovaného Bethesda testu. Riziko rozvoja inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktora VIII, pričom toto riziko býva najvyššie počas prvých 50 dní expozície (*exposure days, ED*), ale pokračuje počas celého života, hoci toto riziko nie je bežné. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 50 dňoch expozície.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti sa u všetkých pacientov liečených liekmi s koagulačným faktorom VIII má pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovať, či nedochádza k vzniku inhibítorov.

Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.

## Imunitná odpoveď na polyetylén glykol (PEG)

Klinická imunitná odpoveď súvisiaca s protilátkami proti PEG, manifestovaná ako príznaky akútnej precitlivenosti a/alebo straty účinku lieku, bola pozorovaná primárne v rámci prvých 4 dní expozície. Nízke hladiny faktora VIII po injekcii za neprítomnosti detegovateľných inhibítorov faktora VIII naznačujú, že strata liečebného účinku je pravdepodobne spôsobená protilátkami proti PEG. V takých prípadoch sa má Jivi vysadiť a pacienti majú prejsť na predtým účinný liek obsahujúci faktor VIII.

S pribúdajúcim vekom sa pozorovalo signifikantné zníženie rizika imunitnej odpovede na PEG. Tento efekt môže súvisieť s vývojovou zmenou imunity, a aj keď je ťažké definovať presnú vekovú hranicu zmeny rizika, tento jav sa vyskytuje vo väčšej miere u malých detí s hemofiliou.

Dôsledky akéhokoľvek možného rizika pre postihnutých pacientov s reakciou z precitlivenosti na pegylované proteíny sú neznáme. Údaje ukazujú, že u postihnutých jedincov titer IgM protilátok proti PEG po prerušení liečby liekom Jivi klesol, a po čase bol nedetegovateľný. Nepozorovala sa žiadna krížová reaktivita IgM protilátok proti PEG s ďalšími nemoifikovanými liekmi obsahujúcimi faktor VIII. Všetci pacienti mohli byť úspešne liečení svojimi predchádzajúcimi liekmi obsahujúcimi faktor VIII.

## Kardiovaskulárne príhody

U pacientov s existujúcimi rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod môže substitučná liečba faktorom VIII toto riziko zvýšiť.

## Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný vstup (*central venous access devices, CVAD*), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakteriémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

## Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj dospelievajúcich.  
Jivi nie je indikovaný pacientom vo veku < 12 rokov a predtým neliečeným pacientom.

## Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakcie liekov obsahujúcich ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA) s inými liekmi neboli hlásené.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita a dojčenie

S faktorom VIII neboli realizované reprodukčné štúdie na zvieratách. Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania faktora VIII počas gravidity a dojčenia. Faktor VIII sa má preto používať počas gravidity a dojčenia, iba ak je to jasne indikované.

#### Fertilita

V štúdiách systémovej toxicity s opakovanou dávkou lieku Jivi u potkanov a králikov neboli pozorované účinky súvisiace s liečbou na samčie pohlavné orgány (pozri časť 5.3). Účinok na fertilitu u ľudí nie je známy.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Jivi nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Pozorovali sa reakcie z precitlivenosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štípanie v mieste podania injekcie, triašku, začervenanie, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot), ktoré v niektorých prípadoch môžu prejsť do závažnej anafylaxie (vrátane šoku).

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane lieku Jivi, sa môžu vyvinúť neutralizujúce protilátky (inhibítory) (pozri časť 5.1). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u predtým liečených pacientov (*previously treated patients*, PTP) boli v klinických skúšaníach bolesť hlavy, kašeľ a horúčka.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Bezpečnostnú populáciu z troch kľúčových štúdií fázy I a III [PROTECT VIII] tvorilo celkovo 221 pacientov. Medián času v štúdií pre 148 pacientov vo veku  $\geq 12$  rokov bol 713 dní. Celkový počet dní expozície (*exposure days*, ED) bol 18 432 s mediánom 131 ED (rozsah: 1 až 309) na pacienta; medián času v štúdií pre pediatrických pacientov vo veku < 12 rokov bol 237 dní s celkovým počtom 3 219 ED a mediánom 53 ED (rozsah: 1 - 68) na pacienta.

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaná terminologická úroveň). Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

**Tabuľka 2: Frekvencia nežiaducich liekových reakcií v klinických skúšaniach**

Podľa databázy MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	menej časté (PTP)*
Poruchy imunitného systému	Precitlivosť	časté
Psychické poruchy	Nespavosť	časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	veľmi časté
	Závrat	časté
	Dysgeúzia	menej časté
Poruchy ciev	Začervenanie	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, nauzea, vracanie	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Erytém***, vyrážka****	časté
	Pruritus	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie **, horúčka	časté

\*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi obsahujúcimi faktor VIII, do ktorých boli zahrnutí pacienti so závažnou hemofíliou A. PTP = predtým liečení pacienti.

\*\*Zahŕňa pruritus v mieste podania injekcie, vyrážku v mieste podania injekcie a pruritus v mieste prepichnutia cievy.

\*\*\*Zahŕňa erytém a multiformný erytém.

\*\*\*\*Zahŕňa vyrážku a papulárnu vyrážku.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Imunogenita*

Imunogenita bola hodnotená počas klinických skúšaní s liekom Jivi u 159 (vrátane chirurgických pacientov) predtým liečených dospelých (vo veku  $\geq 12$  rokov) a dospelých s diagnostikovanou závažnou hemofíliou A (FVIII:C  $< 1\%$ ) a  $\geq 150$  dní predchádzajúcej expozície. Medián času v štúdiu bol 713 dní s mediánom 131 dní expozície (rozsah: 1 až 309 dní).

#### *Inhibítory faktora VIII*

Nevyskytli sa žiadne *de novo* ani potvrdené prípady inhibítora proti faktoru VIII. U jedného dospelého pacienta bol po chirurgickom zákroku hlásený jeden nepotvrdený pozitívny výsledok nízkeho titra inhibítora faktora VIII (1,7 BU/ml).

#### *Anti - PEG protilátky*

Imunogenita proti PEG s tvorbou špecifických IgM protilátok proti PEG bola pozorovaná u jedného pacienta. Imunitná odpoveď bola po 4 injekciách lieku Jivi sprevádzaná klinickou reakciou z precitlivosťou. Po vysadení lieku Jivi protilátky proti PEG vymizli.

### *Pediatrická populácia*

V dokončených klinických štúdiách so 73 pediatrickými PTP vo veku < 12 rokov (44 PTP < 6 rokov, 29 PTP 6 až < 12 rokov) boli u detí mladších ako 6 rokov pozorované nežiaduce reakcie spôsobené imunitnou odpoveďou na PEG. U 10 zo 44 pacientov (23 %) vo vekovej skupine mladších ako 6 rokov bola počas prvých 4 dní expozície pozorovaná strata účinku lieku spôsobená neutralizujúcimi protilátkami proti PEG. U 3 zo 44 pacientov (7 %) bola strata účinku lieku kombinovaná s reakciami z precitlivenosti (pozri časť 4.4). Žiadne spúšťače ani prediktory imunitnej odpovede na PEG nebolo možné identifikovať.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/ Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinických skúšaní došlo k jednému prípadu predávkovania. Neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02BD02.

### Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofiliou sa faktor VIII viaže na von Willebrandov faktor. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C alebo jeho neprítomnosťou, následkom čoho dochádza ku krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu, alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického zákroku. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvýšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

Damoktokog alfa pegol je PEGylovanou formou rFVIII. Špecifická PEGylácia znižuje klírens faktora VIII, čo má za následok predĺžený polčas pri súčasnom zachovaní normálnych funkcií molekuly rFVIII s odstránenou B doménou (pozri časť 5.2). Damoktokog alfa pegol neobsahuje von Willebrandov faktor.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Klinické štúdie*

Celkovo 232 predtým liečených pacientov so závažnou hemofiliou A bolo liečených v rámci programu klinického skúšania, ktorý zahŕňal jednu štúdiu fázy I a dve štúdie fázy II/III. 159 pacientov bolo vo veku  $\geq$  12 rokov.



Fáza II/III: Farmakokinetické vlastnosti, bezpečnosť a účinnosť lieku Jivi pri individualizovanej liečbe, pri profylaktickej liečbe s tromi režimami (dvakrát týždenne 30 - 40 IU/kg, každých 5 dní 45 - 60 IU/kg a každých 7 dní 60 IU/kg) a hemostáza počas veľkých chirurgických zákrokov sa hodnotili v medzinárodnej, otvorenej, nekontrolovanej, čiastočne randomizovanej štúdiu, ktorá bola vykonaná v súlade so schváleným plánom pediatrického výskumu. Predĺženie štúdie zahŕňalo pacientov, ktorí dokončili hlavnú štúdiu. Primárnou premennou účinnosti bola ročná miera krvácania (*annualized bleed rate* – ABR).

134 PTP mužského pohlavia dostalo minimálne jednu injekciu lieku Jivi (vrátane 13 pacientov vo veku 12 až 17 rokov) na profylaktickú liečbu (n = 114) alebo na individualizovanú liečbu (n = 20) počas obdobia 36 týždňov. Celkovo 121 pacientov dostávalo liečbu počas predĺženia štúdie s mediánom trvania 464 dní. V časti chirurgických zákrokov bola hodnotená hemostáza počas 20 veľkých chirurgických zákrokov u 17 pacientov.

Fáza III (pediatrickí pacienti): Farmakokinetické vlastnosti, bezpečnosť a účinnosť lieku Jivi pri troch profylaktických režimoch (dvakrát týždenne, každých 5 a každých 7 dní) a liečba medzikrvácaní sa hodnotili v medzinárodnom, nekontrolovanom, otvorenom klinickom skúšaní u 73 pediatrických pacientov (vo veku < 12 rokov) v trvaní 50 ED a aspoň 6 mesiacov. Táto štúdia bola vykonaná v súlade so schváleným plánom pediatrického výskumu. 61 pacientov (83,6 %) dokončilo hlavnú štúdiu a 59 pacientov pokračovalo vo voľiteľnej predĺženej štúdiu.

#### *Profylaktická liečba u pacientov vo veku $\geq 12$ rokov*

Počas obdobia hlavnej štúdie boli pacienti priradení na profylaktickú liečbu 2-krát/týždeň (n = 24) alebo randomizovaní na každých 5 dní (n = 43) alebo každých 7 dní (n = 43) alebo dostávali individualizovanú liečbu (n = 20) liekom Jivi. 99 zo 110 pacientov (90 %) zostalo v režime, ktorý im bol priradený. U 11 pacientov v skupine liečby každých 7 dní sa zvýšila frekvencia podávania. Medián dávky pre všetky profylaktické režimy bol 46,9 IU/kg/injekcia. Medián (Q1; Q3) ABR počas profylaktickej liečby bol 2,09 (0,0; 6,1) pre všetky krvácania a 0,0 (0,0; 4,2) pre spontánne krvácania v porovnaní s 23,4 (18; 37) celkových krvácaní v skupine s individualizovanou liečbou. U 42 zo 110 pacientov v skupine s profylaktickou liečbou (38,2 %) sa nevyskytlo žiadne krvácanie.

Počas predĺženia štúdie bolo 24 pacientov liečených 2-krát/týždeň, 37 pacientov každých 5 dní, 29 pacientov každých 7 dní a 17 pacientov zmenilo režim liečby. Medián dávky pri profylaktickej liečbe bol 47,7 IU/kg. Celkový medián (Q1; Q3) všetkých ABR bol 1,17 (0,0; 4,3) a 0,6 (0,0; 3,2) pre spontánne krvácania v kombinovaných skupinách profylaktickej liečby a celková ABR bola 33,0 v skupine s individualizovanou liečbou.

Treba poznamenať, že ABR nie je porovnateľná medzi rôznymi koncentrátmi faktorov a medzi jednotlivými klinickými štúdiami.

#### *Liečba krvácania*

Zo 702 príhod krvácania liečených liekom Jivi počas hlavnej štúdie bolo 636 (90,6 %) liečených 1 alebo 2 injekciami, z toho 81,1 % 1 injekciou. Medián (rozsah) dávky na injekciu bol 31,7 IU/kg (14; 62). Počas predĺženia štúdie bolo 942 krvácaní liečených liekom Jivi a 92,3 % bolo kontrolovaných 1 alebo 2 injekciami, z toho 83 % 1 injekciou. Medián (rozsah) dávky bol 37,3 (18; 66) IU/kg/injekciu.

#### *Perioperačná liečba*

Celkovo sa vykonalo a vyhodnotilo 20 veľkých chirurgických zákrokov u 17 pacientov. Medián celkovej dávky pri veľkých chirurgických zákrokoch bol 219 IU/kg (rozsah: 50 - 1 500 IU/kg, vrátane pooperačného obdobia trvajúceho až 3 týždne). Perioperačná hemostatická účinnosť bola hodnotená ako dobrá alebo veľmi dobrá počas všetkých veľkých chirurgických zákrokov.

Dodatočne sa vykonalo 34 malých chirurgických zákrokov u 19 pacientov. Hemostáza bola hodnotená ako dobrá alebo veľmi dobrá vo všetkých dostupných prípadoch.

#### *Pediatrická populácia vo veku < 12 rokov*

Použitie lieku Jivi u detí mladších ako 12 rokov nie je indikované (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Celkovo 73 predtým liečených pediatrických pacientov (44 pacientov < 6 rokov a 29 pacientov vo veku 6 až < 12 rokov) dostalo profylaktickú liečbu dvakrát týždenne, každých 5 alebo každých 7 dní v štúdiu fázy III. Pre 53 pacientov, ktorí dokončili hlavnú štúdiu, bol medián (Q1; Q3) ročnej miery krvácania 2,87 (1,1; 6,1) a spontánna ABR bola 0,0 (0,0; 2,6). Pri liečbe krvácaní 84,4 % krvácaní ustúpilo po podaní 1 injekcie a 91,9 % krvácaní ustúpilo po podaní 1 alebo 2 injekcií.

11 pacientov vo vekovej skupine < 6 rokov bolo vyradených z dôvodu imunitnej odpovede na PEG súvisiacej so stratou účinnosti a/alebo reakciou z precitlivenosti počas prvých štyroch ED.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti (PK) lieku Jivi sa porovnávali s PK faktora VIII v skríženej štúdiu fázy I. PK sa tiež vyhodnocovali u 22 pacientov ( $\geq 12$  rokov) a u 16 z týchto pacientov po 6 mesiacoch profylaktickej liečby v štúdiu fázy II/III.

PK údaje (na základe chromogénneho testu) naznačili, že Jivi má znížený klírens (CL) s následným terminálnym polčasom, ktorý je 1,4-násobne dlhší a dávkou normalizovanou AUC, ktorá je 1,4-násobne vyššia v porovnaní s komparatívnym liekom obsahujúcim faktor VIII. Nárasty úmerné dávke boli pozorované medzi dávkami 25 a 60 IU/kg, čo svedčí o linearite dávky medzi 25 IU/kg a 60 IU/kg.

V tabuľke 3 sú zhrnuté PK parametre po jednorazovej dávke 60 IU/kg zo štúdie fázy II/III, v ktorej sa PK vyhodnocovali u 22 pacientov. Opakované merania PK nenaznačujú žiadne významné zmeny PK charakteristík po dlhodobej liečbe.

**Tabuľka 3: Farmakokinetické parametre (geometrický priemer (%CV) a aritmetický priemer ( $\pm$ SD)) lieku Jivi po jednorazovej dávke 60 IU/kg na základe chromogénneho testu**

<b>Parametre (jednotky)</b>	<b>Jivi Pacienti <math>\geq 12</math> rokov N = 22</b>
<b>AUC (IU*h/dl)</b>	3 710 (33,8) 3 900 $\pm$ 1 280
<b>AUC, norm (h*kg/dl)</b>	62,5 (33,7) 65,7 $\pm$ 21,4
<b>C<sub>max</sub> (IU/dl)</b>	163 (14,7) 164 $\pm$ 23,8
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	17,1 (27,1) 17,6 $\pm$ 4,26
<b>MRT<sub>IV</sub> (h)</b>	24,4 (27,5) 25,2 $\pm$ 6,19
<b>V<sub>ss</sub> (dl/kg)</b>	0,391 (16,3) 0,396 $\pm$ 0,0631
<b>CL (dl/h/kg)</b>	0,0160 (33,7) 0,0168 $\pm$ 0,00553

AUC: oblasť pod krivkou; AUC, norm: dávkou normalizovaná AUC; C<sub>max</sub>: maximálna koncentrácia lieku; t<sub>1/2</sub>: terminálny polčas; MRT<sub>IV</sub>: priemerný rezidenčný čas po i.v. podaní; V<sub>SS</sub>: zrejma objemová distribúcia v rovnovážnom stave; CL: klírens.

Narastajúce zotavenie sa stanovilo u 131 pacientov vo viacerých časových bodoch. Medián (Q1; Q3) zotavenia bol 2,6 (2,3; 3,0) na základe chromogénneho testu.

Populačný PK model bol vyvinutý na základe všetkých dostupných meraní faktora VIII (z intenzívneho vzorkovania PK a všetkých vzoriek počas zotavenia) v rámci 3 klinických štúdií, umožňujúci výpočet PK parametrov pre pacientov v rôznych štúdiách. Tabuľka 4 nižšie uvádza PK parametre na základe populačného PK modelu.

**Tabuľka 4: PK parametre (geometrický priemer [%CV]) na základe populačného PK modelu s použitím chromogénneho testu**

PK parameter (jednotka)	12 až <18 rokov N = 12	≥ 18 rokov N = 133	Spolu (≥ 12 rokov) N = 145
AUC (IU.h/dl)*	3 341 (34,2)	4 052 (31,1)	3 997 (31,6)
AUC <sub>norm</sub> (kg.h/dl)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t <sub>1/2</sub> (h)	16,8 (25,2)	17,4 (28,8)	17,4 (28,4)
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,423 (15,5)	0,373 (15,6)	0,376 (15,9)
CL (dl/h/kg)	0,0174 (34,2)	0,0148 (31,1)	0,0150 (31,6)

\*AUC vypočítaná pre dávku 60 IU/kg.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Jivi bol hodnotený vo farmakologických štúdiách s jednou a opakovanou dávkou, ako aj v štúdiách juvenilnej toxicity u potkanov a králikov. V dlhodobej, 6-mesačnej štúdií chronickej toxicity sa nepozorovali žiadne náznaky akumulácie PEG alebo iné účinky súvisiace s podávaním lieku Jivi. Navyše boli u dvoch druhov zvierat vykonané 4-týždňové štúdie toxicity s PEG zložkou lieku Jivi. PEG-viažúca zložka sa tiež testovala v štandardnom súbore in vivo a in vitro štúdií genotoxicity, ktoré nenaznačovali žiadny genotoxický potenciál. Tieto štúdie neodhalili žiadne bezpečnostné obavy pre ľudí.

Štúdie s jednorazovou dávkou u potkanov s rádioaktívne označenou PEG zložkou ukázali, že nič nenasvedčuje tomu, že v tele zvieratá dochádza k hromadeniu alebo ireverzibilnej väzbe rádioaktivity. Konkrétne sa v mozgu nezistila žiadna zvyšková rádioaktivita, čo naznačuje, že rádioaktívne označená zlúčenina neprenikla cez hematoencefalickú bariéru. V štúdiách distribúcie a exkrécie u potkanov sa preukázalo, že 60 kDa PEG zložka Jivi je široko distribuovaná do orgánov a tkanív a vylučovaná z nich močom (68,4 % až do 231. dňa po podaní) a stolicou (13,8 % až do 168. dňa po podaní).

Neboli vykonané žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na zhodnotenie karcinogénneho potenciálu lieku Jivi ani štúdie na zistenie účinkov lieku Jivi na reprodukciu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok  
sacharóza  
histidín  
glycín  
chlorid sodný  
dihydrát chloridu vápenatého  
polysorbát 80  
kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo  
voda na injekciu

## 6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Na rekonštitúciu a aplikáciu injekcie sa môžu použiť len komponenty dodávané v balení, pretože môže dôjsť ku zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie faktora VIII na vnútorný povrch niektorých injekčných zariadení.

## 6.3 Čas použiteľnosti

### Neotvorená injekčná liekovka

2 roky.

### Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii bola preukázaná počas 3 hodín pri izbovej teplote. Po rekonštitúcii neuchovávajú v chladničke.

Liek sa má z mikrobiologického hľadiska použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 2-ročného času použiteľnosti (vo vonkajšom obale) sa môže uchovávať pri teplote do 25 °C obmedzený čas 6 mesiacov. Konečný dátum 6-mesačného obdobia uchovávania pri teplote do 25 °C sa má zaznamenať na vonkajší obal. Tento dátum nesmie nikdy prekročiť dátum expirácie vytlačený na vonkajšom obale. Na konci tohto obdobia sa liek nesmie znovu uložiť do chladničky, ale má sa použiť alebo zlikvidovať.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé samostatné balenie lieku Jivi obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka typu 1 z číreho skla so sivou zátkou z brómbutylovej gumovej zmesi a s hliníkovým uzáverom),
- jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2,5 ml rozpúšťadla (injekčná striekačka s valcom z číreho skla typu 1 so zátkou z brómbutylovej gumovej zmesi),
- jeden piest na injekčnú striekačku,
- jeden adaptér na injekčnú liekovku (s integrovaným filtrom),
- jednu súpravu na venepunkciu.

### Veľkosti balenia

- 1 samostatné balenie.
  - 1 multibalenie s 30 samostatnými baleniami.
- Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s liekom Jivi.

Prášok lieku Jivi sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (2,5 ml vody na injekciu) v naplnenej injekčnej striekačke a adaptérom na injekčnú liekovku. Liek sa musí pripraviť na injekciu za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Po rekonštitúcii je roztok číry a bezfarebný a natiahne sa späť do injekčnej striekačky. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či nie sú prítomné častice a nedošlo k zmene farby.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtráciu možno dosiahnuť použitím adaptéra na injekčnú liekovku.

Jivi je určený len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/18/1324/001 – 1 x (Jivi 250 IU)  
EU/1/18/1324/002 – 1 x (Jivi 500 IU)  
EU/1/18/1324/003 – 1 x (Jivi 1 000 IU)  
EU/1/18/1324/004 – 1 x (Jivi 2 000 IU)  
EU/1/18/1324/005 – 1 x (Jivi 3 000 IU)  
EU/1/18/1324/006 – 30 x (Jivi 250 IU)  
EU/1/18/1324/007 – 30 x (Jivi 500 IU)  
EU/1/18/1324/008 – 30 x (Jivi 1000 IU)  
EU/1/18/1324/009 – 30 x (Jivi 2000 IU)  
EU/1/18/1324/010 – 30 x (Jivi 3000 IU)

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. november 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.