

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jivi 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jivi 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jivi 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jivi 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jivi 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jivi 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jeden ml přípravku obsahuje po rekonstituci v poskytnutém rozpouštědle přibližně 100 IU (250 IU/2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII, damoctocogum alfa pegolum.

Jivi 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jeden ml přípravku obsahuje po rekonstituci v poskytnutém rozpouštědle přibližně 200 IU (500 IU/2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII, damoctocogum alfa pegolum.

Jivi 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jeden ml přípravku obsahuje po rekonstituci v poskytnutém rozpouštědle přibližně 400 IU (1000 IU/2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII, damoctocogum alfa pegolum.

Jivi 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jeden ml přípravku obsahuje po rekonstituci v poskytnutém rozpouštědle přibližně 800 IU (2000 IU/2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII, damoctocogum alfa pegolum.

Jivi 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jeden ml přípravku obsahuje po rekonstituci v poskytnutém rozpouštědle přibližně 1200 IU (3000 IU/2,5 ml) lidského koagulačního faktoru VIII, damoctocogum alfa pegolum.

Síla (IU) je určena chromogenní zkouškou podle Evropského lékopisu.
Specifická účinnost přípravku Jivi je přibližně 10000 IU/mg bílkoviny.

Léčivá látka, damoctocogum alfa pegolum, je PEGylovaný rekombinantní humánní koagulační faktor VIII bez B-domény. Je vyráběn v ledvinových buňkách mláďat křečička (BHK) s přidáním rozvětvené polyethylenglykolové části o molekulové hmotnosti 60 kDa (dvě 30kDa PGA části). Molekulová hmotnost proteinu je přibližně 234 kDa.

Přípravek Jivi se vyrábí bez přidání proteinu lidského nebo zvířecího původu do procesu buněčné kultivace, purifikace nebo PEGylace či finální formulace.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: pevný, bílý až nažloutlý.
Rozpouštědlo: čirý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u dříve léčených pacientů ve věku ≥ 12 let s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Sledování léčby

V průběhu léčby se doporučuje, aby se podávaná dávka a četnost opakovaných infuzí řídily podle vhodného stanovení hladin faktoru VIII. Odpověď jednotlivých pacientů na faktor VIII se může lišit, a pacienti tak mohou vykazovat různé poločasy a doby zotavení. Dávka založená na tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Zejména v případě velkých chirurgických zákroků je nezbytné přesné sledování substituční léčby koagulační analýzou (plazmatické aktivity faktoru VIII).

Při použití jednostupňového koagulačního testu *in vitro* na základě aktivovaného tromboplastinového parciálního času (aPTT) pro stanovení aktivity faktoru VIII mohou být u krevních vzorků pacientů výsledky plazmatické aktivity faktoru VIII významně ovlivněny jak typem reagensia pro stanovení aPTT, tak i referenčním standardem použitým v testu, což může vést k nadhodnocení nebo podhodnocení aktivity faktoru VIII. Mohou se vyskytnout významné rozdíly u výsledků testů získaných jednostupňovým testem srážlivosti na základě aPTT a chromogenním testem. Znalost této informace je důležitá při monitorování aktivity faktoru VIII přípravku Jivi a při změně laboratoře a/nebo reagensií použitých v testu. Týká se to také modifikovaných dlouhodobě působících přípravků obsahujících faktor VIII.

Laboratoře, které budou měřit aktivitu přípravku Jivi, mají provádět kontrolu svých postupů s ohledem na přesnost. Studie z praxe ukázala, že aktivita faktoru VIII přípravku Jivi může být přesně změřena v plazmě pomocí validovaného chromogenního testu nebo jednostupňového testu srážlivosti s použitím specifických reagensií. U přípravku Jivi mohou některé testy na bázi křemíku (např. APTT-SP, STA-PTT) podhodnotit aktivitu faktoru VIII v přípravku Jivi ve vzorcích plazmy; některá reagensia, např. s aktivátory na bázi kaolinu, mají potenciál k nadhodnocení.

Klinický účinek faktoru VIII je nejdůležitějším prvkem v hodnocení účinnosti léčby. Pro dosažení uspokojivých klinických výsledků může být nutné upravit individuální dávkování potřebám pacienta. Pokud vypočtená dávka nedosáhne očekávaných hladin faktoru VIII nebo pokud není krvácení kontrolováno po podání vypočtené dávky, má být předpokládána přítomnost cirkulujícího inhibitoru faktoru VIII nebo anti-PEG protilátek (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávka a délka substituční léčby závisí na závažnosti deficitu faktoru VIII, na lokalizaci a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % – 2,5 % normální aktivity. Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

Požadované jednotky = tělesná hmotnost (kg) x požadované zvýšení faktoru VIII (% nebo IU/dl) x reciproční hodnota pozorovaného uzdravení (tj. 0,5 pro uzdravení 2,0 %).

Podané množství a frekvence podávání mají být vždy zacíleny na klinickou účinnost požadovanou v individuálním případě.

V případě následujících výskytů krvácení nemá aktivita faktoru VIII v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny). Následující tabulka může být použita jako návod pro dávkování během epizod krvácení a během operace:

Tabulka 1: Návod pro dávkování během krvácivých epizod a chirurgické operace pro dospívající a dospělé

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny) / Délka terapie (dny)
<u>Krvácení</u> Časné hemartrózy, krvácení do svalu nebo krvácení z dutiny ústní	20–40	Opakujte infuzi po 24–48 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Intenzivnější hemartrózy, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30–60	Infuzi opakujte po 24–48 hodinách po dobu 3–4 dnů nebo déle, dokud nevymizí bolest a akutní porucha funkce.
<u>Život ohrožující</u> Krvácení	60–100	Infuzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
<u>Chirurgické operace</u> Menší operace včetně extrakce zubů	30–60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
<u>Větší operace</u>	80–100 (před- a pooperační)	Infuzi opakujte po 12–24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, poté terapie nejméně dalších 7 dnů, aby bylo udrženo 30–60 % (IU/dl) aktivity faktoru VIII.

Profylaxe

Všechna terapeutická rozhodnutí pro identifikaci vhodných profylaktických léčebných režimů mají být řízena klinickým úsudkem založeným na individuálních charakteristikách pacienta a odpovědi na léčbu.

Pro profylaxi je obvyklá dávka 45–60 IU/kg každých 5 dnů. Na základě klinické odpovědi pacienta může být dávka také 60 IU/kg každých 7 dní nebo 30–40 IU/kg dvakrát týdně (viz body 5.1 a 5.2).

U pacientů s nadváhou by maximální dávka na injekci pro profylaxi neměla být vyšší než přibližně 6000 IU.

Pediatrická populace

Přípravek Jivi není indikován u dosud neléčených pacientů a u pacientů ve věku do 12 let.

Dospívající populace

Dávkování pro léčbu podle potřeby a profylaktickou léčbu u dospívajících pacientů je stejné jako u dospělých pacientů.

Starší populace

U pacientů ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici omezené zkušenosti.

Způsob podání

Přípravek Jivi je určen k intravenóznímu podání.

Přípravek Jivi má být aplikován intravenózně injekcí po dobu 2 až 5 minut v závislosti na celkovém objemu. Rychlost aplikace má být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infuze: 2,5 ml/min).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. a v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známé alergické reakce na myší nebo proteiny křečička.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dokumentace

Pro zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků musí být jasně zaznamenán název a číslo šarže podaného přípravku.

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Jivi může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Léčivý přípravek obsahuje stopová množství myších proteinů a proteinů křečička. Hypersenzitivní reakce mohou také souviset s protilátkami proti PEG (viz odstavec Imunitní odpověď na polyethylenglykol (PEG)). Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno, aby okamžitě přerušili používání tohoto léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí, které zahrnují kopřivku, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi. Dle potřeby má být podána symptomatická léčba hypersenzitivity. V případě anafylaxe nebo šoku musí být provedena standardní léčba.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale pokračuje během života, ačkoli je méně časté. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 50 dnech expozice.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů.

Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Imunitní odpověď na polyethylenglykol (PEG)

Klinická imunitní odpověď související s anti-PEG protilátkami, která se projevila jako příznaky akutní hypersenzitivity a/nebo ztráta účinku léku, byla pozorována primárně během prvních 4 dnů expozice. Nízké hladiny FVIII po injekci při nepřítomnosti detekovatelných inhibitorů FVIII naznačují, že ztráta účinku léku je pravděpodobně důsledkem anti-PEG protilátek; v takových případech má být podávání přípravku Jivi přerušeno a pacienti mají být převedeni na původně účinný přípravek s obsahem FVIII.

Bylo pozorováno významné snížení rizika imunitní odpovědi na PEG se zvyšujícím se věkem. Tento účinek může souviset s vývojovou změnou imunity a ačkoli je obtížné definovat jasné věkové omezení pro změnu rizika, vyskytuje se tento jev převážně u malých dětí s hemofilií.

Důsledky jakéhokoli potenciálního rizika u postižených pacientů s hypersenzitivní reakcí na pegylované proteiny nejsou známy. Údaje ukazují, že u dotčených pacientů se po ukončení podávání přípravku Jivi titry anti-PEG IgM protilátek snížily a s postupem času nebylo možné je detekovat. Nebyla pozorována žádná zkřížená reaktivita anti-PEG IgM protilátek s jinými nemodifikovanými přípravky obsahujícími FVIII. Všichni pacienti byli úspěšně léčeni pomocí jejich původních přípravků s obsahem FVIII.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční terapie faktorem VIII zvýšit kardiovaskulární riziko.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices, CVAD*), musí se zvážít riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě vstupu katetru.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i dospívající. Přípravek Jivi není indikován u pacientů ve věku <12 let a u dosud neléčených pacientů.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících lidský koagulační faktor VIII (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a kojení

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s faktorem VIII provedeny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici zkušenosti týkající se použití faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII během těhotenství a kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

Fertilita

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů a králíků s přípravkem Jivi nebyl pozorován vliv na reprodukční orgány samců související s léčbou (viz bod 5.3). Účinek na fertilitu u člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jivi nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě podání infuze, zimnici, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) byly pozorovány a mohou v některých případech mohou vyústit v závažnou anafylaxi (včetně šoku).

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku Jivi (viz bod 5.1). Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích u PTP byly bolest hlavy, kašel a pyrexie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Celkem 221 pacientů tvořilo bezpečnostní populaci ze tří pivotních studií fáze I a III [PROTECT VIII]. Medián času ve studii u 148 pacientů ve věku ≥ 12 let byl 713 dnů. Celkový počet dnů expozice (ED) byl 18432 s mediánem 131 ED (rozmezí: 1 až 309) na osobu; medián času ve studii u pediatrických pacientů ve věku < 12 let byl 237 dnů s celkovým počtem 3219 ED a mediánem 53 ED (rozmezí 1–68) u každého pacienta.

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu MedDRA (třída orgánových systémů a preferovaná terminologická úroveň). Frekvence byly vyhodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice FVIII	Méně časté (PTP)*
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Cévní poruchy	Zrudnutí	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nauzea, zvracení	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Erytém***, vyrážka****	Časté
	Pruritus	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě podání injekce**, pyrexie	Časté

* Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti

** patří sem svědění v místě podání injekce, vyrážka v místě podání injekce a propíchnutí cévy v místě podání injekce, pruritus

***patří sem erytém a erythema multiforme

****patří sem vyrážka a papulární vyrážka

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenicita

Imunogenicita byla hodnocena během klinických studií s přípravkem Jivi u 159 (včetně pacientů s chirurgickým zákrokem) dříve léčených dospívajících (ve věku ≥ 12 let) a u dospělých s diagnózou těžké hemofilie A (FVIII:C < 1 %) a ≥ 150 dnů předchozí expozice. Medián času ve studii byl 713 dnů s mediánem expozice 131 dnů (rozmezí: 1 až 309 dnů).

Inhibitory FVIII

Nevyskytly se žádné nové nebo potvrzené případy inhibitoru proti faktoru FVIII. U jednoho dospělého pacienta po operaci byl hlášen jeden nepotvrzený pozitivní výsledek s nízkým titrem inhibitoru FVIII (1,7 BU/ml).

Anti-PEG protilátky

Imunogenicita proti PEG s vývojem specifických IgM anti-PEG protilátek byla pozorována u jednoho pacienta. Imunitní odpověď byla doprovázena klinickou hypersenzitivní reakcí po 4 injekcích přípravku Jivi. Po ukončení podávání přípravku Jivi vymizely protilátky proti PEG.

Pediatriká populace

V dokončených klinických studiích se 73 pediatrickými PTP ve věku < 12 let (44 PTP ve věku < 6 let, 29 PTP ve věku 6– < 12 let) byly nežádoucí reakce v důsledku imunitní odpovědi na PEG pozorovány u dětí mladších 6 let. U 10 ze 44 pacientů (23 %) ve věkové skupině mladších než 6 let byla pozorována ztráta léčebného účinku způsobená neutralizačními anti-PEG protilátkami během prvních 4 dnů expozice. U 3

ze 44 pacientů (7 %) byla ztráta léčebného účinku kombinovaná s hypersenzitivními reakcemi (viz bod 4.4). Žádné spouštěcí faktory nebo prediktory imunitní odpovědi na PEG nebyly identifikovány.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl zaznamenán jeden případ předávkování. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02BD02.

Mechanismus účinku

Komplex faktoru VIII / von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a von Willebrandův faktor) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na von Willebrandův faktor v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, a urychluje tak přeměnu faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází ke krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánně, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Damoktokog alfa pegol je PEGylovaný rekombinantní lidský faktor FVIII. Specifická místní PEGylace snižuje clearance faktoru VIII, což vede k prodlouženému plazmatickému poločasu při zachování normálních funkcí molekuly rFVIII bez B-domény (viz bod 5.2). Damoktokog alfa pegol neobsahuje von Willebrandův faktor.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie

V programu klinických hodnocení, který zahrnoval jednu studii fáze I a dvě studie fáze II/III, bylo exponováno celkem 232 dříve léčených pacientů se závažnou hemofilií A. Sto padesát devět (159) pacientů bylo ve věku ≥ 12 let.

Fáze II/III: Mezinárodní, otevřená, nekontrolovaná, částečně randomizovaná studie hodnotila farmakokinetiku, bezpečnost a účinnost přípravku Jivi v léčbě podle potřeby, profylaxi třemi režimy (dvakrát týdně 30–40 IU/kg, každých 5 dní 45–60 IU/kg a každých 7 dní 60 IU/kg) a hemostázu během velkých chirurgických zákroků. Tato studie byla provedena v souladu se schváleným výzkumným pediatrickým plánem. Prodloužení studie zahrnovalo pacienty, kteří dokončili hlavní studii. Primární parametr účinnosti byla roční četnost krvácení (ABR).

Sto třicet čtyři PTP mužského pohlaví dostávalo nejméně jednu injekci přípravku Jivi (včetně 13 pacientů ve věku 12 až 17 let) pro profylaxi (n=114) nebo léčbu podle potřeby (n=20) po dobu 36 týdnů. Léčbu během prodloužené studie s mediánem doby trvání 464 dní dostalo celkem 121 pacientů. Hemostáza během 20 velkých operací u 17 pacientů byla hodnocena v operační části.

Fáze III (pediatrická): Mezinárodní, nekontrolovaná, otevřená studie u 73 pediatrických pacientů (<12 let věku) hodnotila farmakokinetiku, bezpečnost a účinnost přípravku Jivi u tří profylaktických režimů (dvakrát týdně, každých 5 a každých 7 dnů) a u léčby krvácení během období 50 ED a po dobu minimálně 6 měsíců. Tato studie byla provedena v souladu se schváleným výzkumným pediatrickým plánem. Šedesát jeden pacient (83,6 %) dokončil hlavní studii a 59 pacientů pokračovalo v účasti ve volitelném prodloužení studie.

Profylaktická léčba u pacientů ve věku ≥ 12 let

Během hlavní části studie byli pacienti zařazeni do skupiny s profylaxí 2krát/týden (n=24) nebo randomizováni k léčbě každých 5 dní (n=43) či každých 7 dní (n=43) nebo dostávali léčbu přípravkem Jivi podle potřeby (n=20). Devadesát devět ze 110 pacientů (90 %) zůstalo v přiřazeném léčebném režimu. Jedenáct pacientů v rameni podávání každých 7 dnů zvýšilo frekvenci. Medián dávky pro všechny režimy profylaxe byl 46,9 IU/kg/injekci. Medián (Q1; Q3) ABR během profylaxe byl 2,09 (0,0; 6,1) pro všechna krvácení a 0,0 (0,0; 4,2) pro spontánní krvácení ve srovnání s hodnotou 23,4 (18; 37) pro všechna krvácení ve skupině léčby podle potřeby. Čtyřicet dva ze 110 pacientů v rameni s profylaxí (38,2 %) nemělo žádnou epizodu krvácení.

Během prodloužené části studie bylo 24 pacientů léčeno 2krát/týden, 37 pacientů každých 5 dní, 29 pacientů každých 7 dní a 17 pacientů změnilo režim léčby. Medián dávky pro profylaxi byl 47,7 IU/kg. Celkový medián (Q1; Q3) celkové ABR byl 1,17 (0,0; 4,3) a 0,6 (0,0; 3,2) u spontánních krvácení ve skupině s kombinovanou profylaxí a celková ABR byla 33,0 ve skupině s léčbou podle potřeby.

Je třeba poznamenat, že ABR není srovnatelná mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými studiemi.

Léčba krvácení

Ze 702 příhod krvácení léčených přípravkem Jivi během hlavní části studie bylo 636 (90,6 %) léčeno 1 nebo 2 injkcemi, z toho 81,1 % pomocí 1 injekce. Medián (rozmezí) dávky na injekci byl 31,7 IU/kg (14; 62). Během prodloužení bylo 942 krvácení léčeno přípravkem Jivi a 92,3 % bylo kontrolováno pomocí 1 nebo 2 injkcí, z toho 83 % pomocí 1 injekce. Medián (rozmezí) dávky byl 37,3 (18; 66) IU/kg/injekci.

Perioperační léčba

Celkem bylo provedeno a vyhodnoceno 20 velkých chirurgických zákroků u 17 pacientů. Medián celkové dávky pro velké chirurgické zákroky byl 219 IU/kg (rozmezí: 50–1500 IU/kg, včetně pooperačního období až 3 týdny). Perioperační hemostatická účinnost byla hodnocena jako dobrá nebo vynikající při všech velkých chirurgických zákrocích.

Dalších 34 menších chirurgických zákroků bylo provedeno u 19 pacientů. Hemostáza byla ve všech dostupných případech hodnocena jako dobrá nebo vynikající.

Pediatrická populace <12 let věku

Použití přípravku Jivi u dětí ve věku do 12 let není indikováno (viz bod 4.2 pro informace o pediatrickém použití).

Ve studii fáze III dostávalo celkem 73 dříve léčených pediatrických pacientů (44 pacientů ve věku <6 let a 29 pacientů ve věku 6 až <12 let) preventivní léčbu dvakrát týdně každých 5 dnů nebo každých 7 dnů. U 53 pacientů, kteří dokončili hlavní část studie, byl medián (Q1; Q3) roční četnosti krvácení 2,87 (1,1; 6,1) a medián spontánní ABR byl 0,0 (0,0; 2,6). Pro léčbu krvácení bylo 84,4 % krvácení vyřešeno 1 injekcí a 91,9 % krvácení bylo vyřešeno 1 nebo 2 injekcemi.

11 pacientů ve věkové skupině <6 let odstoupilo v důsledku imunitní odpovědi na PEG související se ztrátou léčebné účinnosti a/nebo hypersenzitivní reakcí během prvních čtyř ED.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) přípravku JIVI byla porovnána s farmakokinetikou faktoru VIII v překřížené studii fáze I. FK byla také hodnocena u 22 pacientů (≥ 12 let) a u 16 z těchto pacientů po 6 měsících profylaktické léčby ve studii fáze II/III.

FK údaje (založené na chromogenním testu) ukázaly, že přípravek Jivi má sníženou clearance (CL), což má za následek terminální biologický poločas, který je 1,4násobně delší, a AUC normalizovanou pro dávku, která je 1,4násobně vyšší ve srovnání se srovnávacím přípravkem s obsahem faktoru VIII. Byla pozorována zvýšená úměrná dávce mezi dávkami 25 a 60 IU/kg, což naznačuje linearitu dávky mezi dávkou 25 IU/kg a 60 IU/kg.

Tabulka 3 shrnuje FK parametry po jednorázové dávce 60 IU/kg ze studie fáze II/III, kde byla FK hodnocena u 22 pacientů. Opakovaná FK měření neukázala žádné relevantní změny charakteristik FK po dlouhodobé léčbě.

Tabulka 3: Farmakokinetické parametry (geometrický průměr (%CV) a aritmetický průměr (\pm SD)) pro přípravek Jivi po podání jedné dávky 60 IU/kg pomocí chromogenního testu.

Parametry (jednotky)	Jivi Pacienti ve věku ≥ 12 let n=22
AUC (IU.h/dl)	3710 (33,8) 3900 \pm 1280
AUC, norm (kg.h/dl)	62,5 (33,7) 65,7 \pm 21,4
C _{max} (IU/dl)	163 (14,7) 164 \pm 23,8
t _{1/2} (h)	17,1 (27,1) 17,6 \pm 4,26
MRT _{IV} (h)	24,4 (27,5) 25,2 \pm 6,19
V _{ss} (dl/kg)	0,391 (16,3) 0,396 \pm 0,0631
CL (dl/h/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 \pm 0,00553

AUC: plocha pod křivkou; AUC, normální: AUC normalizovaná pro dávku; C_{max}: maximální koncentrace léčiva; t_{1/2}: terminální poločas; MRT_{IV}: střední doba setrvání po i.v. podání; V_{ss}: zdánlivý distribuční objem při ustáleném stavu; CL: clearance

Inkrementální zotavení bylo v různých časových bodech zjištěno u 131 pacientů. Medián (Q1; Q3) zotavení byl 2,6 (2,3; 3,0) u chromogenního testu.

Na základě všech dostupných měření faktoru VIII (ze vzorků na FK vyšetření a všech vzorků po zotavení) byl ve 3 klinických studiích vyvinut populační FK model, což umožnilo výpočet FK parametrů

u pacientů v různých studiích. Tabulka 4 uvedená níže představuje FK parametry na základě tohoto populačního FK modelu.

Tabulka 4: FK parametry (geometrický průměr [%CV]) na základě populačního FK modelu pomocí chromogenního testu.

FK parametr (jednotka)	12-<18 let N=12	≥18 let N=133	Celkem (≥12 let) N=145
AUC (IU.h/dl)*	3341 (34,2)	4052 (31,1)	3997 (31,6)
AUCnorm (kg.h/dl)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t _{1/2} (h)	16,8 (25,2)	17,4 (28,8)	17,4 (28,4)
V _{ss} (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 vypočtená pro dávku 60 IU/kg

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Jivi byl hodnocen ve farmakologických studiích, ve studiích s jednorázovou a opakovanou dávkou, stejně jako ve studiích toxicity u mláďat potkanů a králíků. V dlouhodobé 6měsíční studii chronické toxicity nebyly pozorovány žádné projevy akumulace PEG ani další účinky související s podáváním přípravku Jivi. Dále byly provedeny 4týdenní studie toxicity s PEG skupinou přípravku Jivi u dvou druhů zvířat. Skupina linkeru PEG byla také testována u standardního souboru studií genotoxicity *in vivo* a *in vitro*, jež nenaznačily žádný genotoxický potenciál. Tyto studie nezjistily žádné bezpečnostní obavy použití u lidí.

Studie s jednou dávkou u potkanů s radioaktivně značenou PEG skupinou ukázaly, že v těle zvířete nebyly žádné známky hromadění nebo ireverzibilní vazby radioaktivity. Konkrétně v mozku nebyla zjištěna žádná reziduální radioaktivita, což naznačuje, že radioaktivně značená sloučenina neprostoupila hematoencefalickou bariérou. V studiích distribuce a eliminace u potkanů bylo prokázáno, že 60kDa složka PEG v přípravku Jivi je rozsáhle distribuována a eliminována z orgánů a tkání a eliminována močí (68,4 % až do dne 231 po podání) a stolicí (13,8 % až 168 dnů po podání).

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie u zvířat s cílem zhodnotit karcinogenní potenciál přípravku Jivi nebo studie hodnotící účinky přípravku Jivi na reprodukci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharóza

Histidin

Glycin

Chlorid sodný

Dihydrát chloridu vápenatého

Polysorbát 80

Ledová kyselina octová (k úpravě pH)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

K rekonstituci a injekci mají být použity pouze dodávané komponenty v balení, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce faktoru VIII na vnitřní povrchy některého typu infuzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po rekonstituci byla prokázána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě. Po rekonstituci nevracejte do chladničky.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku a předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během celkové doby použitelnosti v délce 2 let může být přípravek uchováván (je-li uchováván ve vnějším obalu) po omezenou dobu 6 měsíců. Konečné datum této 6měsíční doby použitelnosti při teplotě do 25 °C má být zaznamenáno na vnějším obalu. Toto datum nemá nikdy překročit datum použitelnosti uvedené na vnějším obalu. Na konci tohoto období nemá být přípravek vrácen do chladničky, ale má být zlikvidován.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení přípravku Jivi obsahuje:

- jednu injekční lahvičku s práškem (injekční lahvička z čirého skla třídy I o objemu 10 ml se zátkou z šedé brombutylové pryže a hliníkovým uzávěrem)
- jednu předplněnou injekční stříkačku s 2,5 ml rozpouštědla (cylindrická stříkačka z čirého skla třídy I se zátkou z šedé brombutylové pryže)
- jeden píst injekční stříkačky
- jeden adaptér injekční lahvičky (s integrovaným filtrem)
- jednu venepunkční sadu

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Jivi.

Prášek přípravku Jivi má být rekonstituován pouze s dodaným rozpouštědlem (2,5 ml vody pro injekci) v předplněné injekční stříkačce a adaptéru injekční lahvičky. Pro infuzi musí být léčivý přípravek připravován v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Po rekonstituci je roztok čirý a bezbarvý a má být znovu natažen do injekční stříkačky. Léčivé přípravky pro parenterální podání je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace je dosažena pomocí adaptéru injekční lahvičky.

Přípravek Jivi je pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1324/001 - Jivi 250 IU
EU/1/18/1324/002 - Jivi 500 IU
EU/1/18/1324/003 - Jivi 1000 IU
EU/1/18/1324/004 - Jivi 2000 IU
EU/1/18/1324/005 - Jivi 3000 IU

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopad 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.11.2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.