

Jivi

M R F

Bayer

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE
(pulver: fast, vitt till gulaktigt, spädningsvätska: klar lösning)

Hemostatika: koagulationsfaktor VIII

Aktiv substans:

Damoktokog alfa pegol

ATC-kod:

B02BD02

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Jivi pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE och 3000 IE

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 06/2023.

Indikationer

Behandling och profylax av blödning hos tidigare behandlade patienter ≥ 12 år med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Känd allergi mot mus- eller hamsterproteiner.

Dosering

Behandlingen ska ske under medicinsk observation av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Behandlingsövervakning

Under behandlingens gång bör lämplig bestämning av faktor VIII-nivåer utföras för att bekräfta att adekvata FVIII-nivåer har uppnåtts. Enskilda patienter kan svara olika på faktor VIII och uppvisa olika halveringstider och utbyten. Dos som baseras på kroppsvikt kan behöva justeras hos överviktiga patienter. Vid större kirurgiska ingrepp är noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma) särskilt nödvändig.

Vid användning av *in vitro*-aktiverad partiell tromboplastin (aPTT)-baserad enstegskoagulationsanalys för bestämning av faktor VIII-aktivitet i patienters blodprov, kan resultat för faktor VIII-aktivitet i plasma påverkas signifikant av såväl typen av aPTT-reagens som av den referensstandard som används för analysen. Detta kan resultera i över- eller underskattning av faktor VIII-aktivitet. Det bör observeras att det kan förekomma signifikanta skillnader mellan analysresultat erhållna från specifika reagenser som används i den aPTT-baserade enstegskoagulationsanalysen och den kromogena analysen. Detta är av särskild vikt vid kontroll av Jivis faktor VIII aktivitet, vid byte av laboratorium och/eller reagenser som används i analysen. Detta gäller även modifierade långverkande faktor VIII-produkter.

Laboratorier som avser att mäta Jivi-aktiviteten ska kontrollera sina procedurer för noggrannhet. En fältstudie har påvisat att faktor VIII-aktiviteten i plasma kan beräknas korrekt antingen med en validerad kromogen analys eller med enstegskoagulationsanalys med hjälp av specifika reagenser. För Jivi kan vissa kiseldioxidbaserade enstegskoagulationsanalyser (t.ex. APTT-SP, STA-PTT) orsaka underskattning av Jivis faktor VIII-aktivitet i plasmaprover. Med vissa reagenser, t.ex. med kaolinbaserade aktivatorer, finns risk för överskattning.

Den kliniska effekten av faktor VIII är det viktigaste faktorn vid bedömning av behandlingens effekt. Det kan vara nödvändigt att justera den individuella doseringen på patientnivå för att uppnå tillfredsställande kliniska resultat. Om den beräknade dosen inte uppnår de förväntade faktor VIII-nivåerna eller om blödningsen inte är kontrollerad efter administrering av den beräknade dosen bör man misstänka förekomst av cirkulerande faktor VIII-hämmare eller antikroppar mot polyetylenglykol (makrogol) hos patienten (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Doseringen och substitutionsbehandlingsens längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-brist, blödningsställe och blödnings omfattning samt patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter av faktor VIII som administreras uttrycks i internationella enheter (IE) som relaterar till gällande WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. Aktiviteten av faktor VIII i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller lämpligtvis i IE (i förhållande till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

En IE av faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden faktor VIII i en milliliter normal human plasma.

Behandling vid behov

Beräkning av erforderlig dos av faktor VIII baseras på erfarenheten att en IE-faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Erforderlig dos av Jivi bestäms med användning av följande formel:

Erforderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) × önskad ökning av faktor VIII (% eller IE/dl) × inverterat värde för observerat utbyte (dvs. 0,5 för utbyte på 2,0 %).

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas efter den kliniska effekten i det individuella fallet.

Vid nedan angivna blödningshändelser bör faktor VIII-aktiviteten inte falla under den givna aktivitetsnivån i plasma (i % av normal) i motsvarande period. Tabellen nedan kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp.

Tabell 1: Vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp hos ungdomar och vuxna

Grad av blödning/Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/Behandlingstid (dagar)
Blödning Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20–40	Upprepa injektionen var 24:e till 48:e timme under minst en dag tills blödningsepisoden (indicerad av smärta) upphört eller läkning uppnåts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30–60	Upprepa injektionen var 24:e till 48:e timme i 3–4 dagar eller längre tills smärta och akut funktionsnedsättning har förbättrats.
Livshotande blödning	60–100	Upprepa injektionen var 8:e till 24:e timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgi Mindre ingrepp inklusive utdragning av tänder	30–60	Var 24:e timme under minst 1 dag tills läkning uppnåts.
Större ingrepp	80–100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionen var 12:e till 24:e timme tills adekvat läkning uppnåts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII-aktiviteten mellan 30 och 60 % (IE/dl).

Profylax

Alla behandlingsbeslut för att identifiera lämpliga profylaktiska behandlingsregimer ska vägledas av klinisk bedömning baserad på individuella patientegenskaper och individuellt behandlingssvar.

För profylax är dosen 45–60 IE/kg var 5:e dag. Baserat på patientens kliniska egenskaper kan dosen även vara 60 IE/kg var 7:e dag eller 30–40 IE/kg två gånger i veckan (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

För överviktiga patienter ska den högsta dosen per injektion för profylax inte vara högre än cirka 6 000 IE.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Jivi är inte indicerat till tidigare obehandlade patienter och patienter under 12 år.

Ungdomar

Dosering vid behov/profylaktisk behandling är densamma hos ungdomar som hos vuxna patienter.

Äldre

Erfarenhet från patienter ≥ 65 år är begränsad.

Administreringssätt

Jivi är avsett för intravenös användning.

Jivi ska injiceras intravenöst under 2 till 5 minuter beroende på den totala volymen.

Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till vad som känns bekvämt för patienten (maximal infusionshastighet: 2,5 ml/min).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering samt i bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

Överkänslighet

Allergiska reaktioner, t.ex. överkänslighetsreaktioner, kan förekomma med Jivi. Läkemedlet kan innehålla spår av mus- och hamsterproteiner. Överkänslighetsreaktioner kan också vara relaterade till antikroppar mot PEG (se avsnittet Immunsvaret mot polyetylenglykol (PEG)). Om symtom på överkänslighet uppträder ska patienterna rådask att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta läkare. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Lämplig symptomatisk behandling mot överkänslighet ska sättas in. Vid anafylaxi eller chock ska aktuell medicinsk praxis sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten för faktor VIII och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade Bethesdametoden (Nijmegen). Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna, men fortsätter genom hela livet även om risken är mindre vanlig. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter fler än 50 exponeringsdagar.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant, med avseende på utveckling av inhibitorer, genom lämpliga kliniska observationer och laboratorietester.

Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningarna inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Immunsvaret mot polyetylenglykol (PEG)

Ett kliniskt immunsvaret förknippat med antikroppar mot PEG, manifesterat som symtom på akut överkänslighet och/eller förlust av läkemedelseffekt, har främst observerats inom de första fyra exponeringsdagarna. Låga FVIII-nivåer efter injektion, i frånvaro av detekterbara FVIII-inhibitorer, tyder på att förlust av läkemedelseffekt sannolikt beror på antikroppar mot PEG. I dessa fall ska Jivi sättas ut och patienter byta till en tidigare effektiv FVIII-produkt.

En klart minskad risk för ett immunsvaret mot PEG observerades med ökande ålder. Denna effekt kan vara relaterad till en utvecklingsmässig förändring av immunitet och, även om det är svårt att definiera en klar åldersgräns för riskändringen, förekommer immunsvaret mot PEG huvudsakligen hos unga barn med hemofili.

Den potentiella risken med en överkänslighetsreaktion hos berörda patienter mot pegylerade proteiner är okända. Data visar att efter utsättning av Jivi hos berörda patienter minskade IgM-antikroppar mot PEG i titer och blev över tiden icke detekterbara. Ingen korsreaktivitet mellan IgM-antikroppar mot PEG och andra icke-modifierade FVIII-produkter observerades. Alla patienter kan med framgång behandlas med sina tidigare FVIII-produkter.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en central venkateter (CVK) krävs ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Pediatrik population

Angivna varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och ungdomar. Jivi är inte indicerat till patienter < 12 år eller till tidigare obehandlade patienter.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga interaktioner mellan produkter med human koagulationsfaktor VIII (rDNA) och andra läkemedel har rapporterats.

Graviditet

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med faktor VIII. Då hemofili A är sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen tillgänglig erfarenhet från användning av faktor VIII under graviditet och amning. Därför ska faktor VIII användas under graviditet och amning endast då ett uttalat behov föreligger.

Amning

Då hemofili A är sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen tillgänglig erfarenhet från användning av faktor VIII under amning. Därför ska faktor VIII användas under amning endast då ett uttalat behov föreligger.

Fertilitet

I allmäntoxicitetsstudier på råtta och kanin med Jivi sågs inga behandlingsrelaterade effekter på manliga könsorgan (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Effekten på fertilitet hos människa är okänd.

Trafik

Jivi har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och brännande känsla vid injektionsstället, frossa, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar och väsande andning) har observerats och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Jivi (se avsnitt Farmakodynamik). Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier hos patienter som har behandlats tidigare var huvudvärk, hosta och pyrex.

Biverkningar i tabellform

Säkerhetspopulationen utgjordes av totalt 221 patienter från tre pivotala fas I- och fas III-studier [PROTECT VIII], 148 ungdomar/vuxna och 73 pediatrika patienter < 12 år. I PROTECT VIII fortsatte 121 patienter i förlängningsstudien med en total medianbehandlingstid på 3,9 år [intervall: 0,8-7,0].

I den pediatrika studien fortsatte 59/73 patienter < 12 år i förlängningsstudien. Total mediantid (intervall) i studien (huvudstudien + förlängning) var 5,8 (1,0-6,6) år med i median 430 (intervall 98-671) ED per patient, 39 patienter behandlades i $\geq$ 5 år.

Medianantalet exponeringsdagar för Jivi per patient var 237 (min-max: 1-698) för samtliga patienter i de kliniska studierna.

I båda studierna observerades totalt 75 patienter under en behandlingstid på mer än 5 år.

Nedanstående tabell följer klassificering av organsystem enligt MedDRA-systemet (organsystem och föredragen term). Frekvenserna har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq$ 1/10),

vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningsfrekvens i kliniska studier

MedDRA organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	FVIII-inhibition	Mindre vanliga (PTP) ^a
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga
Psykiska störningar	Insomni	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Dysgeusi	Mindre vanliga
Blodkärl	Blodvallningar	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående, kräkningar	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytem ^c , utslag ^d	Vanliga
	Klåda	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ^b , pyrexia	Vanliga

^a Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = patienter som har behandlats tidigare

^b Inkluderar klåda vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället och klåda vid punktionsstället

^c Inkluderar erytem och erythema multiforme

^d Inkluderar hudutslag och papulöst utslag

Ingen förändring i säkerhetsprofilen förelåg under PROTECT VIII och de pediatrika förlängningsstudierna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunogenicitet

Immunogenicitet utvärderades under kliniska studier med Jivi hos 159 (inklusive kirurgipatienter) tidigare behandlade ungdomar (≥ 12 år) och vuxna diagnostiserade med svår hemofili A (FVIII:C $< 1\%$) och ≥ 150 tidigare exponeringsdagar.

FVIII-inhibitorer

Inga *de novo* eller bekräftade fall av inhibitor mot FVIII förekom. Ett enstaka obekräftat positivt resultat med en låg titer av FVIII-inhibitor (1,7 BU/ml) rapporterades hos en vuxen patient som genomgick kirurgi.

Anti-PEG-antikroppar

Immunogenicitet mot PEG med utveckling av specifika IgM anti-PEG-antikroppar observerades hos en patient. Immunsvaret åtföljdes av en klinisk överkänslighetsreaktion efter fyra injektioner Jivi. Antikroppar mot PEG försvann när Jivi sattes ut.

Inget kliniskt immunsvär mot PEG som resulterade i minskad läkemedelseffekt eller överkänslighet observerades från den 5:e exponeringsdagen till förlängningsstudiernas slut.

Pediatrisk population

I fullbordade kliniska studier med 73 pediatrika PTP < 12 år (44 PTP < 6 år, 29 PTP 6- < 12 år) observerades biverkningar på grund av immunsvär mot PEG hos barn under 6 års ålder. Hos 10 av 44 patienter (23 %) i åldersgruppen med barn under 6 år observerades en förlust av läkemedelseffekt på grund av neutraliserande anti-PEG-antikroppar under de första fyra exponeringsdagarna. Hos 3 av 44 patienter (7 %) kombinerades en förlust av läkemedelseffekt med överkänslighetsreaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet). Inga utlösande eller förutsäggande faktorer för immunsvaret mot PEG kunde identifieras.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Ett fall av överdos har rapporterats i kliniska studier. Inga biverkningar rapporterades.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrands faktor) med olika fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till patientens egen von Willebrands faktor. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX vilket påskyndar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer eller avsaknad av faktor VIII:C som ger blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av oavsiktlig skada eller kirurgiskt ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII vilket möjliggör en tillfällig korrigerande av faktor VIII-bristen och därmed korrigerande av blödningstendenserna.

Damoktokog alfa pegol är en pegylerad form av rFVIII. Platsspecifik pegylering minskar clearance av faktor VIII vilket resulterar i en förlängd halveringstid medan normal funktion för rFVIII-molekylen med borttagen B-domän bibehålls (se avsnitt Farmakokinetik). Damoktokog alfa pegol innehåller inte von Willebrands faktor.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier

Totalt 232 tidigare behandlade patienter med svår hemofili A har exponerats i det kliniska studieprogrammet som inkluderade en fas I-studie och två fas II/III-studier. Etthundrafemtio (159) patienter var ≥ 12 år.

Fas II/III (PROTECT VIII): Farmakokinetik, säkerhet och effekt för Jivi för behandling vid behov och profylax med tre behandlingsregimer (två gånger i veckan 30-40 IE/kg, var 5:e dag 45-60 IE/kg och var 7:e dag 60 IE/kg) och hemostas under större kirurgiska ingrepp utvärderades i en multinationell, öppen, okontrollerad, delvis randomiserad studie som utfördes i enlighet med överenskommet pediatrikt prövningsprogram (paediatric investigation plan, PIP). En förlängningsstudie omfattade patienter som avslutat huvudstudien. Den primära effektvariabeln var årlig blödningsfrekvens (ABR).

Etthundratrettiofyra manliga tidigare behandlade patienter fick minst en injektion Jivi inklusive 13 patienter i åldern 12 till 17 år för profylax ($n = 114$) eller behandling vid behov ($n = 20$) under en period på 36 veckor. Totalt 121 patienter fick behandling under förlängningsstudien, 107 patienter fick profylax och 14 patienter behandling vid behov. Trettiosex patienter fick profylaxbehandling i > 5 år upp till 7,0 år. Total mediantid (intervall) i studien var 3,9 år (0,8-7,0) för samtliga 121 patienter. Hemostas under 20 större kirurgiska ingrepp på 17 patienter utvärderades i kirurgidelen.

Fas III (Pediatrik): Farmakokinetik, säkerhet och effekt för Jivi för tre profylaktiska behandlingsregimer (två gånger i veckan, var 5:e och var 7:e dag) och behandling av genombrottsblödningar utvärderades i en multinationell, okontrollerad, öppen studie med 73 pediatrika patienter (< 12 år) under en period på 50 exponeringsdagar i minst 6 månader. Denna studie har utförts i enlighet med överenskommet pediatrikt prövningsprogram (paediatric investigation plan, PIP). Sextioen patienter (83,6 %) fullbordade huvudstudien och 59 patienter fortsatte i den valfria förlängningsstudien med en total mediantid i studien på 5,8 år (intervall 1,0-6,6 år).

Profylaktisk behandling hos patienter ≥ 12 år

Under huvudstudien fick patienter profylax 2x/vecka ($n = 24$) eller randomiserades till behandling var 5:e dag ($n = 43$) eller var 7:e dag ($n = 43$) eller vid behov ($n = 20$) med Jivi. 99 av 110 patienter (90 %) kvarstod på den tilldelade behandlingsregimen. 11 patienter i gruppen som fick behandling var 7:e dag ökade frekvensen. Mediandosen för alla profylaxregimer var 46,9 IE/kg/injektion. Medianvärdet (Q1; Q3) för ABR under profylax var 2,09 (0,0; 6,1) för alla blödningar och 0,0 (0,0; 4,2) för spontana blödningar jämfört med 23,4 (18; 37) totala blödningar i gruppen som fick behandling vid behov. 42 av 110 i profylaxgruppen (38,2 %) upplevde inga blödningsepisoder.

Under förlängningsstudien (medianduration 3,2 år, intervall 0,1-6,3 år) fick 23 patienter behandling 2x/vecka, 33 patienter var 5:e dag, 23 patienter var 7:e dag under hela förlängningsstudien och 28 patienter bytte behandlingsregim. Mediandosen för profylax var 47,8 IE/kg. Det totala medianvärdet (Q1; Q3) för total ABR var 1,49 (0,4; 4,8) och 0,75 (0,0; 2,9) för spontana blödningar i grupperna som fick kombinerad profylax och total ABR var 34,1 i gruppen som fick behandling vid behov. Observera att ABR inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Behandling av blödning

Av de 702 blödningshändelserna behandlade med Jivi under huvudstudien behandlades 636 (90,6 %) med en eller två injektioner, därav 81,1 % med en injektion. Mediandosen (intervall) per injektion var 31,7 (14; 62) IE/kg. Under förlängningsstudien behandlades 1902 blödningar med Jivi och 94,0 % kontrollerades med en eller två injektioner, därav 84,9 % med en injektion. Mediandosen (intervall) var 37,9 (15; 64) IE/kg/injektion.

Perioperativ behandling

Totalt 20 större kirurgiska ingrepp utfördes och utvärderades på 17 patienter. Median totaldos för större kirurgiska ingrepp var 219 IE/kg (intervall: 50-1 500 IE/kg, inklusive en postoperativ period på upp till 3 veckor). Perioperativ hemostatisk effekt bedömdes som god eller utmärkt under alla större kirurgiska ingrepp.

Ytterligare 34 mindre ingrepp utfördes på 19 patienter. Hemostas bedömdes som god eller utmärkt i alla tillgängliga fall.

Pediatrisk population < 12 års ålder

Jivi är indicerat för patienter 12 år eller äldre (se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning).

Totalt 73 tidigare behandlade pediatrika patienter (44 patienter < 6 år och 29 patienter –6 till < 12 år) fick profylaxbehandling två gånger i veckan, var 5:e dag eller var 7:e dag i fas III-studien. För 53 patienter som fullbordade studien var medianvärdet (Q1; Q3) för årlig blödningsfrekvens 2,87 (1,1; 6,1) och spontan ABR var 0,0 (0,0; 2,6). För behandling av blödningar upphörde 84,4 % av blödningarna med en injektion och 91,9 % av blödningarna upphörde med en eller två injektioner.

11 patienter i åldersgruppen < 6 år lämnade studien på grund av ett immunsvaret mot PEG associerat med förlust av effekt och/eller överkänslighetsreaktion under de första fyra exponeringsdagarna. För 59 patienter som fortsatte i förlängningsstudien var det totala medianvärdet (Q1; Q3) för ABR 1,64 (0,5; 3,1) under förlängningsstudien. För 30 patienter ≥ 12 år i slutet av förlängningsstudien var medianvärdet (Q1; Q3) för ABR 1,76 (0,5; 3,3).

Farmakokinetik

Jivis farmakokinetik (PK) jämfördes med en faktor VIII standard i en crossover-studie i fas I. PK utvärderades även hos 22 patienter (≥ 12 år) och hos 16 av dessa patienter efter 6 månader med profylaxbehandling i fas II/III-studien.

PK-data (baserat på analys med kromogent substrat) visade att Jivi har reducerat clearance (CL) vilket resulterar i en halveringstid som är 1,4 gånger längre och en dosnormaliserad AUC som är 1,4 gånger högre jämfört med faktor VIII-jämförelseprodukten. Dosproportionella öknings av AUC observerades mellan doserna 25 och 60 IE/kg vilket tyder på doslinjäritet mellan 25 IE/kg och 60 IE/kg.

I tabell 3 sammanfattas PK-parametrarna efter en engångsdos på 60 IE/kg från fas II/III-studien, i vilken PK utvärderades hos 22 patienter. Upprepade PK-mätningar påvisade inte några relevanta förändringar i PK-karakteristika efter långtidsbehandling.

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar (geometriskt medelvärde (% CV) och aritmetiskt medelvärde (± SD)) för Jivi efter en 60 IE/kg engångsdos baserat på kromogen analys

Parameter (enhet)	Jivi-patienter ≥ 12 år N = 22
AUC (IE*tim/dl)	3 710 (33,8) 3 900 ± 1 280

AUC, norm (tim*kg/dl)	62,5 (33,7) 65,7 ± 21,4
C _{max} (IE/dl)	163 (14,7) 164 ± 23,8
t _½ (tim)	17,1 (27,1) 17,6 ± 4,26
MRT _{iv} (tim)	24,4 (27,5) 25,2 ± 6,19
V _{ss} (dl/kg)	0,391 (16,3) 0,396 ± 0,0631
CL (dl/tim/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 ± 0,00553

AUC: area under kurvan; AUC, norm: dosnormaliserad AUC, C_{max}: maximal läkemedelskoncentration, t_½: halveringstid, MRT_{iv}: mean residence time efter intravenös administrering, V_{ss}: distributionsvolym vid steady state, CL: clearance

Inkrementellt utbyte fastställdes hos 131 patienter vid flera tidpunkter. Mediantiden (Q1; Q3) för utbyte var 2,6 (2,3; 3,0) med kromogen analys.

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades baserad på alla tillgängliga faktor VIII-mätningar (från tät PK-provtagning och alla utbytesprover) från början till slut i de tre kliniska studierna vilket medgav beräkning av PK-parametrar för patienter i de olika studierna. I tabell 4 nedan visas PK-parametrar baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen.

Tabell 4: PK-parametrar (geometriskt medelvärde [% CV]) baserat på populationsfarmakokinetisk modell med kromogen analys.

PK-parameter (enhet)	12-< 18 år N = 12	≥ 18 år N = 133	Totalt (≥ 12 år) N = 145
AUC (IE*tim/dl)*	3 341 (34,2)	4 052 (31,1)	3 997 (31,6)
AUC _{norm} (kg*tim/dl)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t _{1/2} (tim)	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/tim/kg)	0,0174 (34,2)	0,0148 (31,1)	0,0150 (31,6)

*AUC beräknad för en dos på 60 IE/kg

Prekliniska uppgifter

Jivi utvärderades i farmakologiska studier med engångsdoser och upprepade doser samt i juvenila toxicitetsstudier på råtta och kanin. I en långsiktig, 6-månaders kronisk toxicitetsstudie sågs inga tecken på PEG-ackumulering eller andra effekter relaterade till administrering av Jivi. Dessutom utfördes 4-veckors toxicitetsstudier med PEG-delen av Jivi på två djurslag. Den PEG-länkade delen testades även i en standarduppsättning av *in vivo* och *in vitro* gentoxicitetsstudier och de indikerade inte på en potential för gentoxicitet. Dessa studier visade inte på några säkerhetsrisker för människa.

Studier med engångsdoser till råttor med radioaktivt märkt PEG-del visade att det inte fanns något tecken på retention eller irreversibel bindning av radioaktivitet i djurkroppen. Specifikt återfanns ingen reststrålning i hjärnan vilket tyder på att den radioaktivt märkta föreningen inte passerade blod-hjärnbarriär. I distributions- och utsöndringsstudier på råttor påvisades att Jivi 60 kDa PEG-del i hög grad distribueras till och elimineras från organ och vävnader och utsöndras i urin (68,4% upp till dag 231 efter administrering) och i feces (13,8 % upp till dag 168 efter administrering).

Inga långtidsstudier på djur för att utvärdera karcinogen potential eller reproduktionsstudier för att fastställa reproduktionseffekter har utförts med Jivi.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Jivi 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 100 IE (250 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

Jivi 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 200 IE (500 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

Jivi 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 400 IE (1 000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

Jivi 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 800 IE (2 000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

Jivi 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 1 200 IE (3 000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

Styrkan internationell enhet (IE) beräknas med kromogen analys enligt den europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten för Jivi är cirka 10 000 IE/mg protein.

Den aktiva substansen, damoktokog alfa pegol, är en rekombinant platsspecifikt pegylerad (dvs. makrogolsammanlänkad) human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän framställd i njurceller från babyhamster (BHK) med en förgrenad polyetylenglykol (PEG)-molekyl på 60 kDa (två 30 kDa PEG). Proteinets molekylmassa är cirka 234 kDa.

Jivi framställs utan att något protein från människa eller djur tillsätts under cellodlingsprocessen, reningen, pegyleringen eller den slutliga formuleringen.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Histidin

Glycin (E 640)

Natriumklorid
Kalciumkloriddihydrat (E 509)
Polysorbat 80 (E 433)
Ättiksyra, isättika (för pH-justering) (E 260)

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Använd endast komponenterna som medföljer förpackningen för beredning och injektion eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att faktor VIII kan adsorberas på insidan av viss injektionsutrustning.

Miljöpåverkan

Damoktokog alfa pegol

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Damoctocog alpha pegol is a pegylated derivative of the human factor VIII (conjugated recombinant factor VIII). It is a protein exhibiting anti-haemophilic activity. It has a similar structure as the human factor VIII.

The use of proteins has been considered to result in insignificant environmental risk.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad flaska

2 år.

Beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter beredning har visats i 3 timmar vid rumstemperatur. Kylförvara inte efter beredning.

Av mikrobiologiska skäl ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden under och före användning.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna och de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 2 år kan läkemedlet (förvarat i ytterkartongen) förvaras vid högst 25 °C under en begränsad period på 6 månader. Slutdatumet för förvaringsperioden på 6 månader vid en temperatur på upp till 25 °C ska anges på kartongen. Detta datum får aldrig överskrida det utgångsdatum som är tryckt på ytterkartongen. I slutet av denna period ska läkemedlet inte sättas tillbaka i kylskåpet, utan ska användas eller kasseras.

Särskilda anvisningar för destruktion

Jivi-pulver ska endast beredas med den medföljande spädningsvätskan (2,5 ml vatten för injektionsvätskor) i den förfyllda sprutan och med användning av adaptern till injektionsflaska. Läkemedlet måste beredas för injektion under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har öppnats eller skadats ska komponenten inte användas.

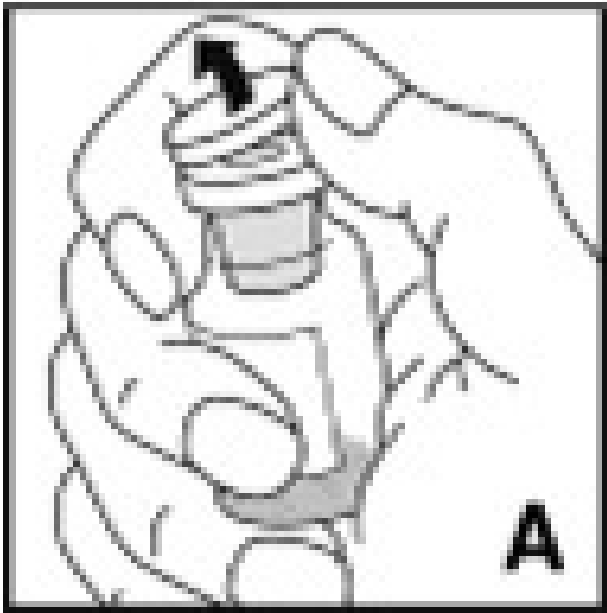
Efter beredning är lösningen klar och färglös. Den ska därefter dras upp i sprutan.

Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning.

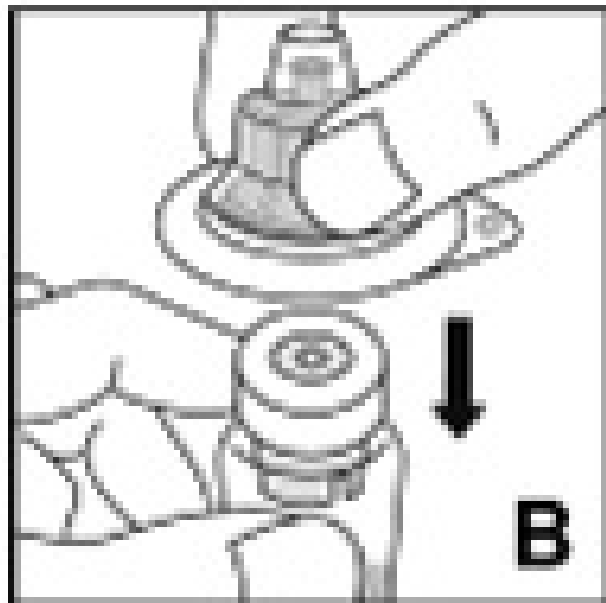
Den färdigberedda lösningen måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Filtringen uppnås genom användning av adaptern till injektionsflaskan.

Detaljerade instruktioner för beredning och administrering av Jivi

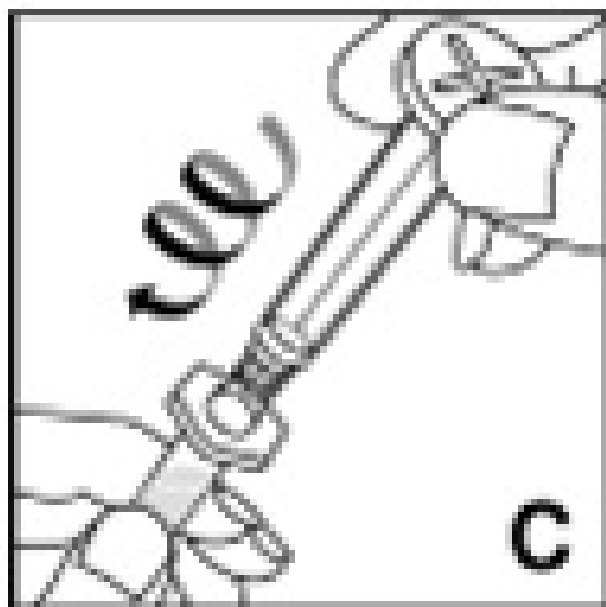
Du kommer att behöva alkoholtorkar, kompresser, plåster och stasband. Dessa föremål ingår inte i förpackningen med Jivi.

1. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.	
2. Håll en oöppnad injektionsflaska och en spruta mellan händerna och värm till en behaglig temperatur (överskrid inte 37 °C).	
3. Ta av skyddslocket från injektionsflaskan (A). Torka gummiproppen på injektionsflaskan med en alkoholtork och låt proppen torka före användning.	
4. Placera injektionsflaskan med pulver på en fast, halkfri yta. Dra bort skyddspappret från adaptorns plasthylsa. Ta inte ut adaptern från plasthylsan. Håll i adaptorns hylsa, placera den över injektionsflaskan	

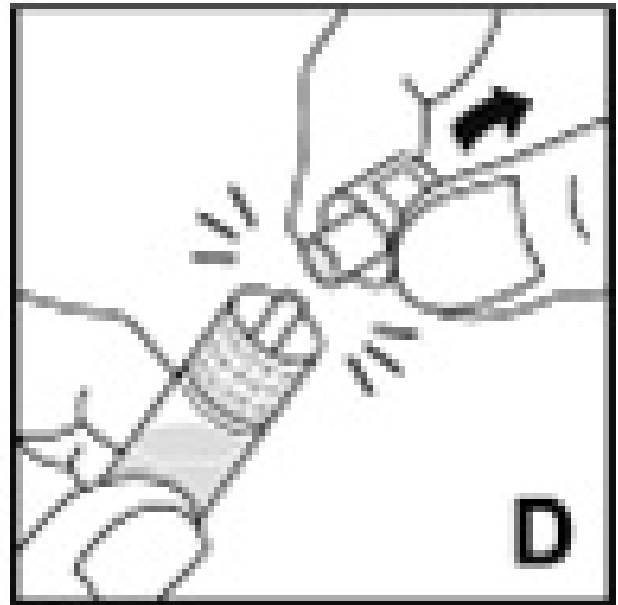
med pulver och tryck ned med en bestämd rörelse (**B**). Adaptern snäpper fast på injektionsflaskans lock. Ta inte bort adapters hylsa än.



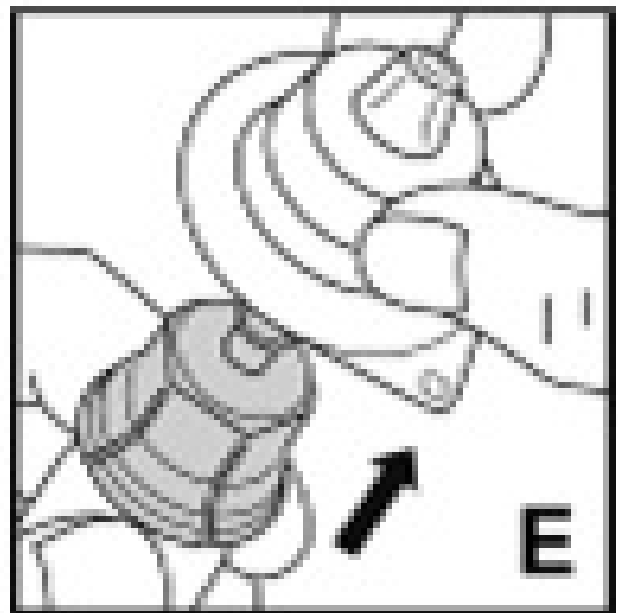
5. Håll den förfyllda sprutan med spädningsvätska upprätt. Fatta kolvstången så som visas på bilden och anslut kolven genom att med en bestämd rörelse vrida på den medurs i den gängade proppen (**C**).



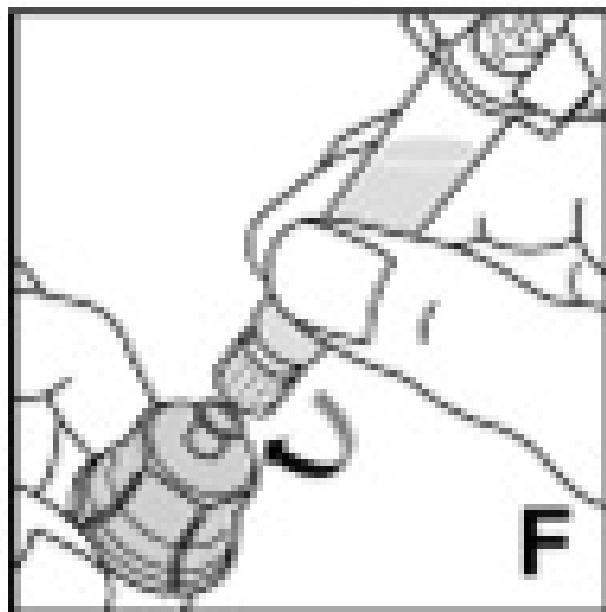
6. Håll sprutan med ett grepp om cylindern och bryt av sprutans lock från spetsen (**D**). Vidrör inte sprutans spets med handen eller någon annan yta. Lägg undan sprutan tills den ska användas.



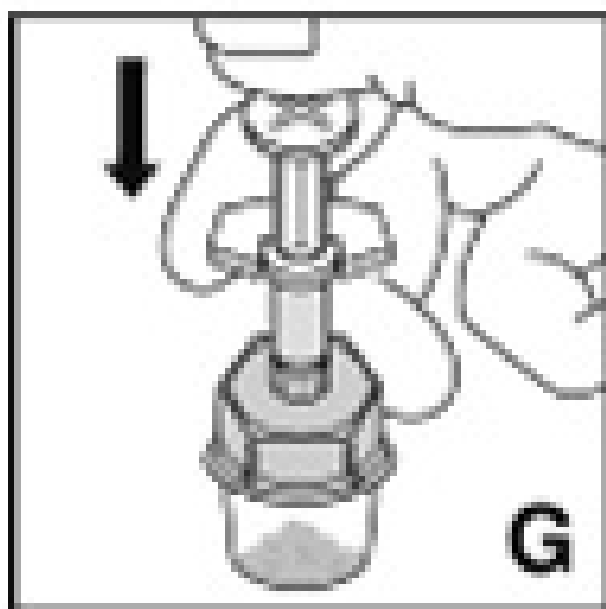
7. Ta bort adaptorns hylsa och kasta den **(E)**.



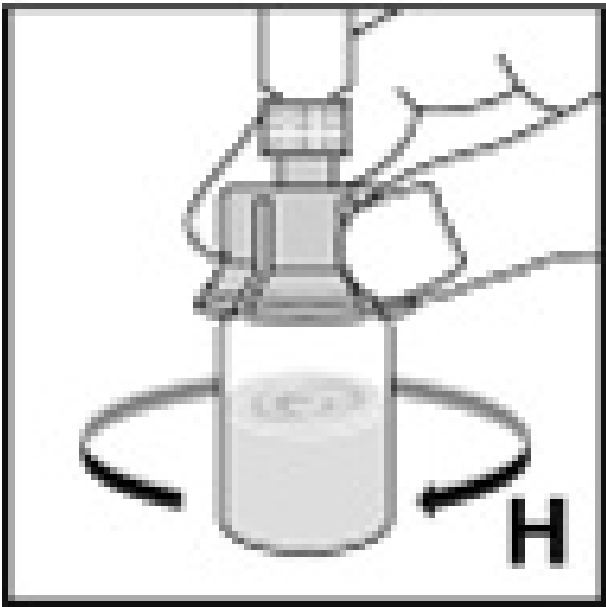
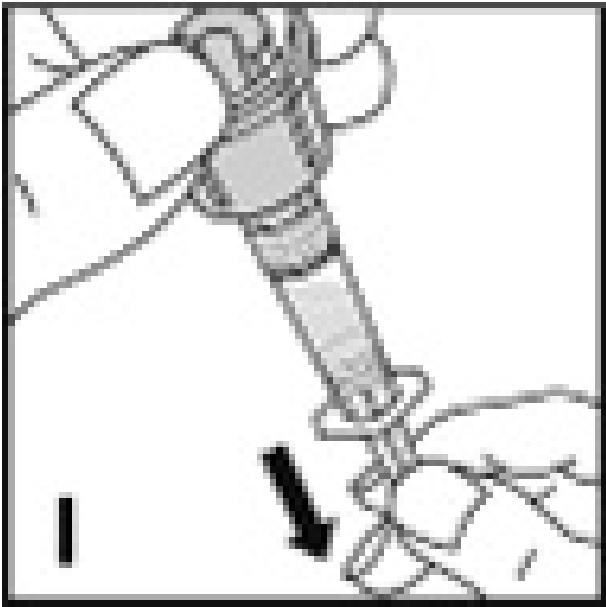
8. Anslut den förfyllda sprutan till den gängade adaptern för injektionsflaskor genom att vrida medurs **(F)**.

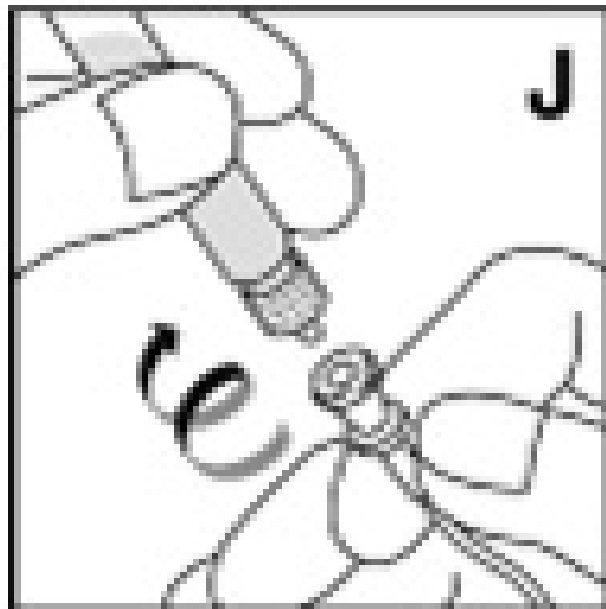


9. Överför spädningsvätskan genom att långsamt trycka ned sprutans kolv (**G**).



10. Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst (**H**). Skaka inte injektionsflaskan. Se till att allt pulver är helt upplöst. Kontrollera att det inte finns några partiklar eller missfärgning innan du använder lösningen. Använd inte lösningar med synliga partiklar eller lösningar som är grumliga.

	
11. Håll injektionsflaskan i änden ovanför adaptern och sprutan (I). Fyll sprutan genom att dra ut kolven långsamt och i jämn takt. Se till att hela innehållet i injektionsflaskan förs över till sprutan. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.	
12. Sätt ett stasband på armen.	
13. Bestäm injektionsställe och rengör huden.	
14. Punktera venen och fixera infusionssetet med ett plåster.	
15. Håll adaptern på plats och ta bort sprutan från adaptern (adaptern ska sitta kvar på injektionsflaskan). Anslut sprutan till infusionssetet (J). Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.	



16. Ta bort stasbandet.

17. Injicera lösningen i en ven (2 till 5 minuter) och kontrollera samtidigt nålens läge. Injektionshastigheten ska anpassas till vad som känns behagligt för dig men den ska inte vara högre än 2,5 ml per minut.

18. Om ytterligare en dos behövs, använd en ny spruta med pulver som du har förberett enligt beskrivningen ovan.

19. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna infusionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst en liten kompress på injektionsstället och avgör om ett plåster behövs.

20. Det är rekommenderat att anteckna läkemedlets namn och tillverkningsnumret varje gång du använder Jivi.

21. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen eller läkaren hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Jivi är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: fast, vitt till gulaktigt.

Spädningsvätska: klar lösning.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE pulver: fast, vitt till gulaktigt, spädningsvätska: klar lösning

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE pulver: fast, vitt till gulaktigt, spädningsvätska: klar lösning

500 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 3793:40, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE pulver: fast, vitt till gulaktigt, spädningsvätska: klar lösning

1000 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 7538:54, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE pulver: fast, vitt till gulaktigt, spädningsvätska: klar lösning

2000 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 15028:83, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3000 IE pulver: fast, vitt till gulaktigt, spädningsvätska: klar lösning

3000 IE injektionsflaska och förfylld spruta, 22519:11, F, Övriga förskrivare: tandläkare