



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jivi 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile. Jivi 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile. Jivi 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile. Jivi 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile. Jivi 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jivi 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile - Dopo ricostituzione con il solvente fornito, un mL di soluzione contiene circa 100 UI (250 UI/2,5 mL) di fattore VIII umano della coagulazione, damoctocog alfa pegol. Jivi 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile - Dopo ricostituzione con il solvente fornito, un mL di soluzione contiene circa 200 UI (500 UI/2,5 mL) di fattore VIII umano della coagulazione, damoctocog alfa pegol. Jivi 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile - Dopo ricostituzione con il solvente fornito, un mL di soluzione contiene circa 400 UI (1.000 UI/2,5 mL) di fattore VIII umano della coagulazione, damoctocog alfa pegol. Jivi 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile - Dopo ricostituzione con il solvente fornito, un mL di soluzione contiene circa 800 UI (2.000 UI/2,5 mL) di fattore VIII umano della coagulazione, damoctocog alfa pegol. Jivi 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile - Dopo ricostituzione con il solvente fornito, un mL di soluzione contiene circa 1.200 UI (3.000 UI/2,5 mL) di fattore VIII umano della coagulazione, damoctocog alfa pegol. La potenza in Unità Internazionali (UI) viene determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di Jivi è approssimativamente di 10.000 UI/mg di proteina. Il principio attivo damoctocog alfa pegol è un fattore VIII umano della coagulazione ricombinante delecto del dominio B e PEGilato in maniera sito-specifica grazie al legame con una catena ramificata di polietilenglicole (PEG) da 60 kDa (due PEG da 30 kDa), prodotto in cellule renali di criceto neonato (Baby Hamster Kidney - BHK). Il peso molecolare della proteina è approssimativamente di 234 kDa. Jivi è prodotto senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale sia durante la fase di coltura cellulare che durante le procedure di purificazione, PEGilazione o formulazione finale. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile. Polvere: solida, di colore da bianco a giallo pallido. Solvente: soluzione limpida.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti precedentemente trattati, di età  $\geq 12$  anni, con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia. Monitoraggio del trattamento - Durante il trattamento si consiglia di determinare in maniera appropriata i livelli del fattore VIII per confermare il raggiungimento dei livelli desiderati. La risposta al fattore VIII dei singoli individui può infatti essere diversa, dimostrando emivite e recuperi differenti tra loro. Il calcolo della dose basata sul peso corporeo può richiedere degli aggiustamenti nei pazienti in sovrappeso. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è necessario eseguire il monitoraggio preciso della terapia sostitutiva mediante l'analisi della coagulazione (attività del fattore VIII plasmatico). Quando per determinare l'attività del fattore VIII nei campioni di sangue dei pazienti si utilizza un test di coagulazione one-stage, basato sul tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) in vitro, i risultati dell'attività plasmatica del fattore VIII possono essere alterati in misura significativa sia dal tipo di reagente aPTT, sia dallo standard di riferimento utilizzato nel test; da ciò può derivare una sovrastima o una sottostima dell'attività del fattore VIII. Notare che possono esservi discrepanze significative tra i risultati ottenuti con alcuni reagenti specifici utilizzati per il test della coagulazione one-stage, basato sull'aPTT, e quelli ottenuti con il test cromogenico. Questo aspetto è importante per il monitoraggio dell'attività del fattore VIII di Jivi e in caso di cambiamento del laboratorio e/o dei reagenti utilizzati per il test. Questo vale anche per i prodotti a base di fattore VIII modificati ad azione prolungata. I laboratori che intendono misurare l'attività di Jivi devono verificare l'accuratezza delle loro procedure. Uno studio sul campo ha indicato che l'attività del fattore VIII di Jivi può essere misurata accuratamente nel plasma utilizzando sia un test con substrato cromogenico (CS) validato sia un test della coagulazione one stage (OS) con reagenti specifici. Per quanto riguarda Jivi, alcuni reagenti a base di silice (ad esempio APTT-SP, STA-PTT) utilizzati per il test one stage possono causare una sottostima dell'attività del fattore VIII di Jivi nei campioni di plasma, mentre alcuni reagenti, come ad esempio quelli con attivatori a base di caolino, possono portare ad una sovrastima. L'effetto clinico del fattore VIII è l'elemento più importante per valutare l'efficacia del trattamento. Per ottenere risultati clinici soddisfacenti potrebbe essere necessario regolare il dosaggio in base alle caratteristiche individuali del singolo paziente. Se la dose calcolata non consente di raggiungere i livelli attesi di fattore VIII o se l'emorragia non risulta sotto controllo dopo la somministrazione della dose calcolata, bisogna sospettare la presenza di un inibitore circolante contro il fattore VIII o di anticorpi contro il PEG (vedere paragrafo 4.4). Posologia - La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente. Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti concentrati a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime come percentuale (riferita al plasma umano normale) o, preferibilmente, in UI (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII nel plasma). Una UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un mL di plasma umano normale. Trattamento al bisogno - Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale. La dose necessaria di Jivi è determinata utilizzando la seguente formula: Unità necessarie = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (% o UI/dL) x il reciproco del recupero osservato (cioè 0,5 per un recupero del 2,0%). La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolate in base all'efficacia clinica necessaria nel singolo caso. In caso di eventi emorragici come sotto elencati, l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere utilizzata come guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici:

**Tabella 1: Guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici negli adolescenti e negli adulti**

Grado dell'emorragia / Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dL)	Frequenza di somministrazione (ore) / Durata della terapia (giorni)
<b>Emorragia</b> Ematridi o emorragie muscolari iniziali o emorragie del cavo orale	20 - 40	Ripetere l'infusione ogni 24-48 ore, per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico sulla base della valutazione del dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematridi o emorragie muscolari più estesi o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 24-48 ore per 3-4 giorni o più, fino a scomparsa del dolore e risoluzione del deficit funzionale
Emorragie pericolose per la vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino alla risoluzione dell'evento
<b>Chirurgia</b> Chirurgia minore (inclusa l'estrazione dentaria)	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino a raggiungimento della guarigione
<b>Chirurgia maggiore</b>	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere la somministrazione ogni 12-24 ore fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni al fine di mantenere un'attività del fattore VIII del 30-60% (UI/dL)

**Profilassi** - Tutte le decisioni volte ad individuare il regime profilattico appropriato devono basarsi su una valutazione clinica che tenga in considerazione le caratteristiche individuali del paziente e la sua risposta al trattamento. Per la profilassi, la dose è di 45-60 UI/kg ogni 5 giorni. A seconda delle caratteristiche cliniche del paziente, tale dose può anche essere di 60 UI/kg ogni 7 giorni o di 30-40 UI/kg due volte alla settimana (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Nei pazienti in sovrappeso, la dose profilattica massima per infusione non deve superare le 6.000 UI.

**Popolazione pediatrica** - Jivi non è indicato nei pazienti non precedentemente trattati e nei pazienti di età inferiore a 12 anni.

**Popolazione adolescente** - La posologia del trattamento al bisogno e profilattico nei pazienti adolescenti è uguale a quella dei pazienti adulti.

**Popolazione anziana** - L'esperienza è limitata nei pazienti  $\geq 65$  anni.

**Modo di somministrazione** - Jivi è per uso endovenoso. Jivi deve essere infuso per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, in base al volume totale. La velocità di somministrazione deve essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2,5 mL/min). Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e foglio illustrativo.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. Reazione allergica nota alle proteine di topo o di criceto.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Tracciabilità** - Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

**Ipersensibilità** - Con Jivi sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Jivi. Il medicinale può contenere tracce di proteine di topo e criceto. Le reazioni di ipersensibilità possono essere dovute anche ad anticorpi contro il PEG (vedere paragrafo "Risposta immunitaria al polietilenglicole (PEG)"). Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico. I pazienti devono essere informati dei segni iniziali delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, dispnea, ipotensione ed anafilassi. Ove opportuno, avviare un trattamento sintomatico dell'ipersensibilità. In caso di anafilassi o shock, deve essere somministrato il trattamento medico standard.

**Inibitori** - La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII rappresenta una complicanza nota del trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori generalmente sono immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII e sono quantificati in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma attraverso il metodo Bethesda modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla gravità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione (*exposure days*, ED), ma presente per tutta la vita, seppure con frequenza non comune. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 50 giorni di esposizione. La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo incideranno meno sul rischio di una risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo. In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si raggiungono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito il test specifico per determinare la presenza o meno di inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e dovranno essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e degli inibitori del fattore VIII.

**Risposta immunitaria al polietilenglicole (PEG)** - Una risposta immunitaria clinica associata alla presenza di anticorpi contro il PEG, manifestatasi con sintomi di ipersensibilità acuta e/o perdita dell'effetto farmacologico, è stata osservata principalmente nei primi 4 giorni di esposizione. Livelli di fattore VIII ridotti al termine dell'infusione in assenza di inibitori del fattore VIII rilevabili indicano che la perdita dell'effetto farmacologico è probabilmente dovuta ad anticorpi contro il PEG; in tali casi, la somministrazione di Jivi deve essere interrotta ed i pazienti devono tornare ad utilizzare un prodotto a base di fattore VIII che sia risultato efficace in passato. Con l'aumento dell'età è stata osservata una riduzione significativa del rischio di risposta immunitaria al PEG. Questo effetto può essere correlato ad uno sviluppo del sistema immunitario e, pur essendo difficile definire una soglia netta per la variazione del rischio, esso si manifesta prevalentemente nei bambini emofilici in tenera età. Le implicazioni di qualsiasi rischio potenziale per i pazienti colpiti da una reazione di ipersensibilità a proteine pegilate non sono note. I dati mostrano che, nei soggetti colpiti, in seguito all'interruzione del trattamento con Jivi, il titolo degli anticorpi IgM contro il PEG diminuiva progressivamente fino a diventare irrilevabile. Non è stata riscontrata alcuna reattività crociata tra anticorpi IgM contro il PEG e altri prodotti non modificati a base di fattore VIII. Tutti i pazienti sono stati trattati con successo con i prodotti a base di fattore VIII utilizzati in precedenza.

**Eventi cardiovascolari** - In pazienti con fattori di rischio cardiovascolare la terapia sostitutiva con il fattore VIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

**Complicanze da catetere** - Se è necessario un dispositivo di accesso

venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, fra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere. **Popolazione pediatrica** - Le avvertenze e le precauzioni riportate riguardano sia gli adulti sia gli adolescenti. Jivi non è indicato nei pazienti di età <12 anni e nei pazienti non precedentemente trattati (PUP). **Contenuto di sodio** - Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni dei prodotti a base di fattore VIII umano della coagulazione (rDNA) con altri medicinali.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza e allattamento** - Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con il fattore VIII. A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi, durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato. **Fertilità** - Negli studi di tossicità sistemica a dosi ripetute condotti con Jivi nel ratto e nel coniglio non sono stati osservati effetti correlati al trattamento sugli organi riproduttivi maschili (vedere paragrafo 5.3). L'effetto sulla fertilità umana non è noto.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Jivi non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza** - Sono state osservate reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea) e, in alcuni casi, possono evolvere in grave anafilassi (shock incluso). Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Jivi (vedere paragrafo 5.1). L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente negli studi clinici nei pazienti precedentemente trattati (PTP) sono state cefalea, tosse e piressia. **Tabella delle reazioni avverse** - La sicurezza di Jivi è stata valutata in un totale di 221 pazienti, 148 adolescenti/adulti e 73 pazienti pediatriche di età <12 anni, che hanno partecipato a tre studi pilota di fase I e III [PROTECT VIII]. Nello studio PROTECT VIII, 121 pazienti hanno partecipato allo studio di estensione, raggiungendo una mediana di durata totale del trattamento di 3,9 anni [intervallo: 0,8-7,0]. Il tempo mediano di partecipazione allo studio nei pazienti pediatriche di età <12 anni è stato di 237 giorni, per un totale di 3.219 ED e una mediana di 53 ED (intervallo: 1-68) per soggetto. Il numero mediano di giorni di esposizione a Jivi per soggetto è stato di 95 (min-max: 1-698) per tutti i soggetti. La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*). Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse al farmaco negli studi clinici**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) <sup>a</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Comune
Patologie vascolari	Disgeusia	Non comune
	Vampate	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, vomito	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema <sup>c</sup> , eruzione cutanea <sup>d</sup>	Comune
	Prurito	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nella sede d'infusione <sup>b</sup> , piressia	Comune

<sup>a</sup>La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti precedentemente trattati. <sup>b</sup>Include prurito nella sede d'infusione, eruzione cutanea nella sede d'infusione e prurito nella sede di puntura vascolare. <sup>c</sup>Include eritema ed eritema multiforme. <sup>d</sup>Include eruzione cutanea ed eruzione cutanea papulosa.

Non ci sono stati cambiamenti nel profilo di sicurezza durante lo studio di estensione.

**Descrizione di reazioni avverse selezionate - Immunogenicità** - L'immunogenicità è stata valutata negli studi clinici condotti con Jivi in 159 adolescenti (età  $\geq 12$  anni) e adulti precedentemente trattati (tra cui pazienti chirurgici) con diagnosi di emofilia A grave (FVIII:C  $< 1\%$ ) e  $\geq 150$  giorni di esposizione. **Inibitori contro il FVIII** - Non sono stati riscontrati casi di inibitori contro il fattore VIII *de novo* né sono stati confermati casi di inibitori. È stato segnalato ma non confermato un solo caso di inibitore contro il fattore VIII a basso titolo (1,7 UB/mL) in un paziente adulto in procinto di sottoporsi ad un intervento chirurgico. **Anticorpi anti PEG** - In un paziente è stata osservata una risposta immune nei confronti del PEG, con sviluppo di anticorpi IgM specifici contro il PEG. La risposta immunitaria è stata accompagnata da una reazione clinica di ipersensibilità dopo 4 infusioni di Jivi. Gli anticorpi contro il PEG sono scomparsi alla sospensione della somministrazione di Jivi. Dal 5° ED fino alla fine dello studio di estensione non è stata osservata alcuna risposta immunitaria clinica al PEG che è risultata in una perdita di efficacia del medicinale o in ipersensibilità. **Popolazione pediatrica** - Negli studi clinici completati in 73 PTP pediatriche di età <12 anni (44 PTP <6 anni, 29 PTP 6- <12 anni) sono state osservate reazioni

avverse dovute ad una risposta immunitaria al PEG in bambini di età inferiore a 6 anni. In 10 pazienti su 44 (23%) del gruppo d'età inferiore a 6 anni è stata osservata una perdita dell'effetto farmacologico causata da anticorpi neutralizzanti contro il PEG nei primi 4 giorni di esposizione. In 3 pazienti su 44 (7%) la perdita dell'effetto farmacologico è stata associata a reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Non è stato possibile identificare agenti scatenanti o predittivi della risposta immunitaria al PEG. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** - La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

#### 4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici è stato riscontrato un caso di sovradosaggio. Non sono stati segnalati eventi avversi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02. **Meccanismo d'azione** - Il complesso fattore VIII/fattore von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilo, il fattore VIII si lega al fattore von Willebrand del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disturbo ereditario della coagulazione del sangue, legato al sesso e causato da livelli ridotti o assenti di fattore VIII:C, con conseguenti emorragie nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, siano esse spontanee o il risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Lo scopo della terapia sostitutiva è aumentare i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una correzione temporanea della carenza del fattore stesso e della tendenza al sanguinamento. Damoctocog alfa pegol è una forma PEGilata di fattore VIII ricombinante (rFVIII). La PEGilazione sito specifica riduce la clearance del fattore VIII determinando un aumento della sua emivita, pur mantenendo le funzioni normali della molecola di rFVIII con delezione del dominio B (vedere paragrafo 5.2). Damoctocog alfa pegol non contiene fattore von Willebrand. **Efficacia e sicurezza clinica - Studi clinici** - Un totale di 232 pazienti affetti da emofilia A severa precedentemente trattati è stato incluso nel programma di sperimentazione clinica comprendente uno studio di fase I e due studi di fase II/III. Centocinquantanove (159) soggetti avevano un'età  $\geq 12$  anni. **Fase II/III (PROTECT VIII)**: Il profilo farmacocinetico, la sicurezza e l'efficacia di Jivi nel trattamento al bisogno, nella profilassi con tre regimi posologici (30-40 UI/kg due volte alla settimana, 45-60 UI/kg ogni 5 giorni e 60 UI/kg ogni 7 giorni) e nell'emostasi durante procedure chirurgiche maggiori sono state valutate in uno studio multinazionale, in aperto, non controllato, parzialmente randomizzato che è stato condotto in conformità con il piano di sperimentazione pediatrica (Paediatric Investigation Plan, PIP) approvato. In uno studio di estensione sono stati inclusi i pazienti che avevano completato lo studio principale. La variabile primaria di efficacia è stata il tasso annualizzato di sanguinamento (*Annualized Bleed Rate*, ABR). Centotrentaquattro PTP di sesso maschile (tra cui 13 soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni) hanno ricevuto almeno un'infusione di Jivi come profilassi ( $n=114$ ) o come trattamento al bisogno ( $n=20$ ) per un periodo di 36 settimane. Un totale di 121 soggetti ha proseguito il trattamento nel corso dello studio di estensione, 107 soggetti hanno ricevuto la profilassi e 14 soggetti il trattamento al bisogno. Trentasei soggetti hanno ricevuto la profilassi per  $>5$  anni, arrivando fino a 7,0 anni. Il tempo totale mediano (intervallo) nello studio è stato di 3,9 anni (0,8-7,0 anni) per tutti i 121 pazienti. L'efficacia emostatica in occasione di 20 interventi di chirurgia maggiore in 17 pazienti è stata valutata in uno studio dedicato. **Fase III (studio pediatrico)**: Il profilo farmacocinetico, la sicurezza e l'efficacia di Jivi quando utilizzato secondo tre regimi di profilassi (due volte alla settimana, ogni 5 e ogni 7 giorni) e nel trattamento delle emorragie intercorrenti sono state valutate in uno studio multinazionale, non controllato, in aperto, su 73 pazienti pediatriche (età  $<12$  anni) durante un periodo di 50 ED e per un minimo di 6 mesi. Questo studio è stato condotto in conformità con il piano di sperimentazione pediatrica approvato. Sessantuno soggetti (83,6%) hanno completato lo studio principale e 59 pazienti hanno proseguito il trattamento nello studio di estensione facoltativo. **Trattamento profilattico in soggetti di età  $\geq 12$  anni** - Durante lo studio principale i soggetti sono stati assegnati a ricevere una profilassi 2x/settimana ( $n=24$ ) o sono stati randomizzati al trattamento ogni 5 giorni ( $n=43$ ) o ogni 7 giorni ( $n=43$ ) o hanno ricevuto un trattamento al bisogno ( $n=20$ ) con Jivi. Novantanove pazienti su 110 (90%) hanno proseguito la profilassi loro assegnata. Undici pazienti nel braccio ogni 7 giorni hanno aumentato la frequenza di infusione. La dose mediana per tutti i regimi profilattici è stata di 46,9 UI/kg/infusione. L'ABR mediano (Q1; Q3) in corso di profilassi è stato di 2,09 (0,0; 6,1) per tutte le emorragie e di 0,0 (0,0; 4,2) per le emorragie spontanee, rispetto ad un ABR di 23,4 (18; 37) per tutte le emorragie nel gruppo di pazienti trattati al bisogno. Quarantadue dei 110 soggetti nel gruppo di profilassi (38,3%) non hanno presentato episodi emorragici. Durante lo studio di estensione (durata mediana: 3,2 anni; intervallo: 0,1-6,3 anni), 23 pazienti sono stati trattati 2x/settimana, 33 pazienti ogni 5 giorni e 23 pazienti ogni 7 giorni per tutta la durata totale dello studio di estensione, e 28 pazienti hanno cambiato regime di trattamento. La dose mediana per la profilassi è stata di 47,8 UI/kg. L'ABR mediano (Q1; Q3) di tutti i pazienti in profilassi è stato di 1,49 (0,4; 4,8) per tutte le emorragie e di 0,75 (0,0; 2,9) per le emorragie spontanee, rispetto ad un ABR di 34,1 per tutte le emorragie nel gruppo trattato al bisogno. Si deve osservare che l'ABR non è confrontabile tra concentrati di fattore VIII diversi e tra studi clinici diversi. **Trattamento delle emorragie** - Dei 702 episodi emorragici trattati con Jivi durante lo studio principale, 636 (90,6%) sono stati risolti con 1 o 2 infusioni e l'81,1% con 1 infusione. La dose mediana per infusione è stata di 31,7 UI/kg (intervallo: 14; 62). Durante lo studio di estensione, 1.902 emorragie sono state trattate con Jivi e il 94,0% è stato controllato con 1 o 2 infusioni e l'84,9% con 1 infusione. La dose mediana è stata di 37,9 UI/kg/infusione (intervallo: 15; 64). **Gestione perioperatoria** - Sono stati effettuati e valutati in totale 20 interventi di chirurgia maggiore in 17 pazienti. La dose totale mediana per gli interventi chirurgici maggiori è stata di 219 UI/kg (intervallo: 50-1.500 UI/kg, incluso un periodo postoperatorio della durata di massimo 3 settimane). L'efficacia emostatica nel periodo perioperatorio è stata valutata come buona o eccellente durante tutti gli interventi chirurgici maggiori. Altri 34 interventi di chirurgia minore sono stati effettuati in 19 pazienti. L'emostasi è stata valutata come buona o eccellente in tutti i casi disponibili. **Popolazione pediatrica di età  $<12$  anni** - L'uso di Jivi non è indicato nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). Un totale di 73 pazienti pediatriche precedentemente trattati (44 soggetti  $<6$  anni e 29 soggetti da 6 a  $<12$  anni) ha ricevuto un trattamento di profilassi due volte alla settimana, ogni 5 giorni o ogni 7 giorni nello studio di fase III. Nei 53 pazienti che hanno completato lo studio principale, l'ABR mediano (Q1; Q3) è stato di 2,87 (1,1; 6,1), mentre l'ABR riferito ai sanguinamenti spontanei è stato di 0,00 (0,0; 2,6). L'84,4% dei sanguinamenti trattati è stato risolto con un'infusione e il 91,9% con 1 o 2 infusioni. Undici pazienti del gruppo con età  $<6$  anni hanno abbandonato lo studio a causa di una risposta immunitaria al PEG associata a perdita di efficacia e/o reazione di ipersensibilità nei primi quattro ED.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di JIVI è stata confrontata con quella del fattore VIII in uno studio di crossover di fase I. La PK è stata valutata anche in 22 soggetti ( $\geq 12$  anni) e in 16 di questi soggetti dopo 6 mesi di profilassi nello studio di fase II/III. I dati PK (basati sul test cromogenico) hanno evidenziato che Jivi possiede una clearance (CL) ridotta e, di conseguenza, un'emivita terminale maggiore di 1,4 volte e un'AUC normalizzata per la dose maggiore di 1,4 volte rispetto al prodotto di confronto a base di fattore VIII. Tra le dosi di 25 e 60 UI/kg sono stati osservati aumenti proporzionali alla dose somministrata, il che indica una linearità tra le dosi di 25 UI/kg e 60 UI/kg. Nella Tabella 3 sono riassunti i parametri PK ottenuti dopo singola dose di 60 UI/kg in 22 dei soggetti arruolati nello studio di fase II/III. Misurazioni ripetute della PK non hanno evidenziato variazioni rilevanti delle caratteristiche PK a seguito di un trattamento a lungo termine.

**Tabella 3: Parametri farmacocinetici (media geometrica (%CV) e media aritmetica ( $\pm$ DS)) di Jivi dopo una singola dose di 60 UI/kg sulla base del test cromogenico**

Parametri (unità)	Jivi - Pazienti $\geq 12$ anni - N=22
AUC (UI*h/dL)	3.710 (33,8) 3.900 $\pm$ 1.280
AUC, norm (h*kg/dL)	62,5 (33,7) 65,7 $\pm$ 21,4
Cmax (UI/dL)	163 (14,7) 164 $\pm$ 23,8
t $\frac{1}{2}$ (h)	17,1 (27,1) 17,6 $\pm$ 4,26
MRTIV (h)	24,4 (27,5) 25,2 $\pm$ 6,19
Vss (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: area sotto la curva (*area under the curve*); AUC, norm: AUC normalizzata per la dose; Cmax: massima concentrazione di farmaco; t $\frac{1}{2}$ : emivita terminale; MRTIV: tempo medio di permanenza (*mean residence time*) dopo somministrazione e.v.; VSS: volume di distribuzione apparente allo stato stazionario; CL: clearance

Il recupero incrementale è stato determinato in 131 pazienti in diversi punti temporali. Il recupero mediano (Q1; Q3) è stato di 2,6 (2,3; 3,0) mediante test cromogenico. È stato sviluppato un modello di PK di popolazione sulla base di tutte le misurazioni del fattore VIII disponibili nei 3 studi clinici (dal campionamento di PK completo a tutti i campioni per la valutazione del recupero incrementale), cosa che ha permesso di calcolare i parametri PK per i soggetti dei diversi studi. La Tabella 4 sottostante fornisce i parametri PK in base al modello della PK di popolazione.

**Tabella 4: Parametri PK (media geometrica (%CV)) in base al modello della PK di popolazione utilizzando il test cromogenico**

Parametro PK (unità)	12-<18 anni N=12	$\geq 18$ anni N=133	Totale ( $\geq 12$ anni) N=145
AUC (UI.h/dL)*	3.341(34,2)	4.052 (31,1)	3.997 (31,6)
AUCnorm (kg.h/dL)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t $\frac{1}{2}$ (h)	16,8 (25,2)	17,4 (28,8)	17,4 (28,4)
Vss (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 calcolata per una dose di 60 UI/kg

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Jivi è stato esaminato in studi di tossicità farmacologica, a dosi singole e ripetute e come tossicità giovanile nel ratto e nel coniglio. In uno studio a lungo termine di tossicità cronica a 6 mesi non è stata osservata alcuna indicazione di accumulo di PEG e non sono stati segnalati altri effetti correlati alla somministrazione di Jivi. Inoltre, in due specie sono stati condotti studi di tossicità a 4 settimane con la molecola PEG di Jivi. La frazione che lega il PEG (linker) è stata testata anche in un insieme standard di studi di genotossicità *in vivo* e *in vitro*, che non hanno indicato alcun potenziale genotossico. Questi studi non hanno evidenziato problematiche di sicurezza per gli esseri umani. Gli studi a dose singola nel ratto con la molecola PEG radiomarcata hanno mostrato che non ci sono segni di accumulo o di legame irreversibile della radioattività nel corpo degli animali. In particolare, non è stata riscontrata radioattività residua nel cervello, ad indicare che la sostanza radiomarcata non attraversa la barriera ematoencefalica. Negli studi di distribuzione ed escrezione effettuati nel ratto, la molecola PEG da 60 kDa di Jivi era ampiamente distribuita ed eliminata da organi e tessuti ed escreta nelle urine (68,4% fino al giorno 231 dopo la somministrazione) e nelle feci (13,8% fino al giorno 168 dopo la somministrazione). Non sono stati condotti studi a lungo termine negli animali per valutare il potenziale cancerogeno di Jivi, né studi per determinare gli effetti di Jivi sulla riproduzione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere - Saccarosio - Istidina - Glicina - Cloruro di sodio - Cloruro di calcio diidrato - Polisorbato 80 - Acido acetico glaciale (per la correzione del pH) - Solvente - Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Per la ricostituzione e l'infusione devono essere utilizzati solo i componenti forniti nella confezione, poiché si possono verificare dei fallimenti terapeutici legati all'adsorbimento del fattore VIII alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

### 6.3 Periodo di validità

**Flaconcino non aperto** - 2 anni. **Soluzione ricostituita** - Dopo ricostituzione la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente. Non refrigerare dopo ricostituzione. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino e la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Durante il periodo di validità complessivo di 2 anni, il medicinale (confezionato) può essere mantenuto ad una temperatura fino a 25 °C per un periodo limitato di 6 mesi. La data di termine del periodo di conservazione di 6 mesi ad una temperatura fino a 25 °C deve essere annotata sulla scatola del medicinale. Questa data non deve mai superare la data di scadenza stampata sull'imballaggio esterno. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero ma deve essere utilizzato o eliminato. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni singola confezione di Jivi contiene: • un flaconcino con polvere (flaconcino da 10 mL di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma bromobutilica e sigillo in alluminio) • una siringa preriempita con 2,5 mL di solvente (siringa cilindrica di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma bromobutilica) • uno stantuffo della siringa • un adattatore per flaconcino (con filtro integrato) • un set per l'infusione in vena. Confezioni: - 1 confezione singola - 1 confezione multipla con 30 confezioni singole. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Jivi. La polvere di Jivi deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili) contenuto nella siringa preriempita e utilizzando l'adattatore per flaconcino. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida ed incolore e deve essere trasferita nuovamente dentro la siringa. Prima della somministrazione, i medicinali somministrabili per via parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e cambiamenti di colore. Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere filtrato per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, servirsi dell'adattatore per flaconcino. Jivi è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG - 51368 Leverkusen - Germania

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1324/001	1 x (Jivi 250 UI)	AIC n. 047418013/E
EU/1/18/1324/002	1 x (Jivi 500 UI)	AIC n. 047418025/E
EU/1/18/1324/003	1 x (Jivi 1000 UI)	AIC n. 047418037/E
EU/1/18/1324/004	1 x (Jivi 2000 UI)	AIC n. 047418049/E
EU/1/18/1324/005	1 x (Jivi 3000 UI)	AIC n. 047418052/E
EU/1/18/1324/006	30 x (Jivi 250 UI)	
EU/1/18/1324/007	30 x (Jivi 500 UI)	
EU/1/18/1324/008	30 x (Jivi 1000 UI)	
EU/1/18/1324/009	30 x (Jivi 2000 UI)	
EU/1/18/1324/010	30 x (Jivi 3000 UI)	

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2018

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

**Regime di prescrizione: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Classe di rimborsabilità: A.**

Confezione	Prezzo ex factory (€)
JIVI® 500 UI	350,00
JIVI® 1000 UI	700,00
JIVI® 2000 UI	1.400,00
JIVI® 3000 UI	2.100,00

