

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Jivi 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jivi 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jivi 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jivi 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Nakon rekonstitucije sa priloženim otapalom, jedan mL otopine sadrži približno 400 IU (1000 IU/2,5 mL) humanog faktora koagulacije VIII, damoktokog alfa pegola.

Jivi 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Nakon rekonstitucije sa priloženim otapalom, jedan mL otopine sadrži približno 800 IU (2000 IU/2,5 mL) humanog faktora koagulacije VIII, damoktokog alfa pegola.

Jivi 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Nakon rekonstitucije sa priloženim otapalom, jedan mL otopine sadrži približno 1200 IU (3000 IU/2,5 mL) humanog faktora koagulacije VIII, damoktokog alfa pegola.

Potentnost (IU) se određuje pomoću hromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka Jivi iznosi približno 10000 IU/mg proteina.

Aktivna supstanca damoktokog alfa pegol je rekombinantni humani faktor koagulacije VIII sa uklonjenom B-domenom pegiliran na specifičnom položaju, proizveden u stanicama bubrega mladog hrčka (BHK, eng. *baby hamster kidney*), sa razgranatim polietilenglikolnim (PEG) dijelom od 60 kDa (dva PEG-a od 30 kDa). Molekularna težina proteina je približno 234 kDa.

Lijek Jivi je proizveden bez dodavanja bilo kojeg proteina humanog ili životinjskog porijekla tokom postupka dobivanja u staničnoj kulturi, pročišćavanja, pegilacije ili završne formulacije.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: čvrst, bijel do žućkast.
Otapalo: bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja kod prethodno liječenih pacijenata u dobi od ≥ 12 godina sa hemofilijom A (nasljednim nedostatkom faktora VIII).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se treba provoditi pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u liječenju hemofilije.

Praćenje liječenja

Tokom trajanja liječenja savjetuje se odgovarajuće određivanje razina faktora VIII kako bi se potvrdilo da su postignute odgovarajuće razine faktora VIII. Pojedini pacijenti mogu različito reagovati na faktor VIII, pokazujući različite dužine poluživota i oporavka. Doza koja se bazira na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagođavanje kod pacijenata sa prekomjernom težinom. Naročito u slučaju većih hirurških zahvata neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije uz pomoć ispitivanja koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Kada se za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi pacijenata koristi *in vitro* jednostupanjski test koagulacije temeljen na aktiviranom parcijalnom tromboplastinskom vremenu (aPTV), na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno utjecati i vrsta aPTV reagensa i referentni standard primijenjen u testu, što može dovesti do procjenjivanja aktivnosti faktora VIII kao previsoke ili preniske. Treba napomenuti da može doći do značajnih razlika između rezultata testa dobivenih uz specifične reagensne korištene u jednostupanjskom testu koagulacije temeljenom na aPTV-u i hromogenom testu. To je važno za praćenje aktivnosti faktora VIII u lijeku Jivi te kod promjene laboratorija i/ili reagensa koji se primjenjuju u testu. Ovo vrijedi i za lijekove sa modificiranim faktorom VIII produženog djelovanja. Laboratoriji u kojima će se mjeriti aktivnost lijeka Jivi moraju provjeriti preciznost korištenih metoda. Terensko ispitivanje je pokazalo da se aktivnost faktora VIII u lijeku Jivi može precizno mjeriti u plazmi pomoću validiranog testa određivanja sa hromogenim supstratom (CS, eng. *chromogenic substrate*) ili jednostupanjskog testa koagulacije (OS, eng. *one-stage*) pomoću specifičnih reagensa. Kod primjene lijeka Jivi neki jednostupanjski testovi temeljeni na silicijevu dioksidu (npr. APTT-SP, STA-PTT) mogu procijeniti aktivnost faktora VIII u lijeku Jivi u uzorcima plazme kao nižu u odnosu na stvarnu vrijednost, dok je neki reagensi, npr. aktivatori koji se temelje na kaolinu, mogu procijeniti kao višu.

Klinički učinci faktora VIII su najvažniji element za procjenu učinkovitosti liječenja. Može biti potrebno prilagoditi dozu svakom pacijentu individualno kako bi se postigli zadovoljavajući klinički rezultati. Ukoliko izračunata doza ne postigne očekivane razine faktora VIII ili ukoliko se krvarenje ne zaustavi nakon primjene izračunate doze, kod pacijenta treba posumnjati na prisutnost cirkulirajućeg inhibitora faktora VIII ili anti-PEG antitijela (vidjeti poglavlje 4.4).

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije zavise od težine nedostatka faktora VIII, od mjesta i opsega krvarenja te od kliničkog statusa pacijenta.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (IU) u skladu sa važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za koncentrate za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili, po mogućnosti, u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna IU aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom mL normalne humane plazme.

Liječenje kod krvarenja

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII se temelji na empirijskim nalazima da 1 internacionalna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5-2,5% normalne aktivnosti.

Potrebna doza lijeka Jivi se određuje uz korištenjesljedeće formule:

Potreban broj jedinica = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora VIII (% ili IU/dL) x recipročna vrijednost vidljivog oporavka (npr. 0,5 za oporavak od 2,0%).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba prilagoditi postizanju kliničke učinkovitosti potrebne u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne vrijednosti) u odgovarajućem periodu. Sljedeća tabela može poslužiti kao vodič za doziranje u epizodama krvarenja i kod hirurških zahvata:

Tabela 1: Vodič za doziranje u epizodama krvarenja i kod hirurških zahvata za adolescente i odrasle

Stepen krvarenja/Vrsta hirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dL)	Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20-40	Ponoviti injekciju svaka 24-48 sati. Najmanje jedan dan, dok se ne zaustavi epizoda krvarenja na koje upućuje bol ili dok se ne postigne zacjeljenje.
Jače izražena hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30-60	Ponoviti injekciju svaka 24-48 sati tokom 3 do 4 dana ili duže do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
<u>Životno ugrožavajuća</u>		
krvarenja	60-100	Ponoviti injekciju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
<u>Hirurški zahvat</u>		
Manji hirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje jedan dan, dok se ne postigne zacjeljenje.
<u>Veliki hirurški zahvat</u>		
	80-100 (prije i poslije operacije)	Ponoviti dozu svakih 12-24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, zatim terapija još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala na razini od 30-60 % (IU/dL).

Profilaksa

Sve odluke pri određivanju odgovarajućeg profilaktičkog režima liječenja trebaju se voditi kliničkom procjenom temeljenom na karakteristikama pojedinog pacijenta i odgovoru na liječenje.

Doza za profilaksu je 45-60 IU/kg svakih 5 dana. Na temelju kliničkih karakteristika pacijenta, doza također može biti 60 IU/kg svakih 7 dana ili 30-40 IU/kg dva puta sedmično (vidjeti poglavlja 5.1 i 5.2).

Za pacijente sa prekomjernom tjelesnom težinom, maksimalna doza po injekciji za profilaksu ne smije biti veća od približno 6000 IU.

Pedijatrijska populacija

Lijek Jivi nije indiciran kod prethodno neliječenih pacijenata te kod pacijenata mlađih od 12 godina.

Adolescentska populacija

Doza za liječenje kod krvarenja i doza za profilaksu kod adolescenata ista je kao i za odrasle pacijente.

Starija populacija

Iskustva sa pacijentima ≥ 65 godina su ograničena.

Način primjene

Lijek Jivi je namijenjen za intravensku primjenu.

Lijek Jivi se treba injicirati intravenski tokom perioda od 2 do 5 minuta, u zavisnosti od ukupnog volumena. Brzina primjene treba se odrediti prema razini ugodnosti za pacijenta (maksimalna brzina injekcije: 2,5 mL/min).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti poglavlje 6.6 i uputstvo za pacijenta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

Poznate alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primjenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti u kartonu pacijenta.

Preosjetljivost

Na lijek Jivi moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Lijek može sadržavati proteine miša i hrčka u tragovima. Reakcije preosjetljivosti također mogu biti povezane sa antitijelima na PEG (vidjeti odlomak Imunološki odgovor na polietilenglikol (PEG)). Ukoliko se pojave simptomi preosjetljivosti, pacijentima treba savjetovati da odmah prekinu primjenu lijeka i obrate se svom ljekaru. Pacijenti trebaju biti informisani o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. Potrebno je uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje preosjetljivosti. U slučaju anafilaksije ili šoka treba primijeniti liječenje u skladu sa važećim medicinskim standardima.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba sa hemofilijom A. Ovi inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU, eng. *Bethesda Units*) po mL plazme pomoću modificiranog Bethesda testa. Rizik od razvoja inhibitora u korelaciji je sa težinom bolesti, kao i sa izloženošću faktoru VIII, i ovaj rizik je najveći unutar prvih 50 dana izloženosti (ED, eng. *exposure days*), ali je prisutan cijelog života, premda je manje čest. U rijetkim slučajevima inhibitori se mogu razviti nakon prvih 50 dana izloženosti.

Klinički značaj razvoja inhibitora zavisit će od titra inhibitora, pri čemu inhibitori u niskom titru predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore u visokom titru.

Općenito, sve pacijente liječene sa lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova.

Ukoliko se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ukoliko se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je provesti testiranje na prisutnost inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih pacijenata trebaju voditi ljekari sa iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Imunološki odgovor na polietilenglikol (PEG)

Zabilježen je klinički imunološki odgovor povezan sa antitijelima na PEG (anti-PEG) koji se manifestira simptomima akutne preosjetljivosti i/ili gubitka učinka lijeka, naročito unutar prva 4 dana izloženosti. Niske razine faktora VIII poslije injekcije, a u odsutnosti mjerljivih inhibitora faktora VIII, pokazuju da je do smanjenja učinka lijeka došlo vjerovatno zbog antitijela anti-PEG; u takvim slučajevima treba prekinuti primjenu lijeka Jivi i pacijente vratiti na prethodno učinkovit lijek sa faktorom VIII.

Zabilježeno je značajno smanjenje rizika od imunološkog odgovora na PEG sa porastom dobi. Ovaj učinak bi mogao biti povezan sa razvojnim promjenama imunološkog sistema, te iako je teško definirati tačnu dob u kojoj dolazi do promjene rizika, ova pojava se pretežno javlja kod male djece sa hemofilijom.

Posljedice bilo kojeg mogućeg rizika za pacijente sa reakcijom preosjetljivosti na pegilirane proteine nisu

poznate. Podaci pokazuju da se nakon prekida primjene lijeka Jivi kod zahvaćenih ispitanika titar IgM antitijela na PEG smanjivao te s vremenom postao nemjerljiv. Nije zabilježena ukrižena reaktivnost IgM antitijela na PEG sa drugim lijekovima koji sadrže nemodificirani faktor VIII. Svi pacijenti su se mogli uspješno liječiti sa lijekovima sa faktorom VIII koje su prethodno primali.

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija sa faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ukoliko je potreban centralni venski kateter (CVAD, eng. *central venous access device*), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu postavljenog katetera.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede i za odrasle i za adolescente. Lijek Jivi nije indiciran kod pacijenata u dobi < 12 godina niti kod prethodno neliječenih pacijenata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijekova koji sadrže humani koagulacijski faktor VIII (rDNK) sa drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama sa faktorom VIII. Zbog rijetke pojave hemofilije A kod žena, nema iskustava sa primjenom faktora VIII tokom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII tokom trudnoće i dojenja smije primjenjivati samo ukoliko za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

U ispitivanjima sistemske toksičnosti ponovljenih doza lijeka Jivi kod štakora i zečeva nisu zabilježeni učinci povezani sa liječenjem na muške reproduktivne organe (vidjeti poglavlje 5.3). Učinak na plodnost kod ljudi nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Lijek Jivi nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Zabilježeni su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, peckanje i žarenje na mjestu primjene injekcije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, zviždanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći kod pacijenata sa hemofilijom A koji su liječeni sa faktorom VIII, uključujući i sa lijekom Jivi (vidjeti poglavlje 5.1). Ukoliko se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se obratiti specijaliziranom centru za hemofiliju.

Najčešće zabilježene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima kod prethodno liječenih pacijenata bile su glavobolja, kašalj i pireksija.

Tabelarna lista neželjenih reakcija

Populacija za procjenu sigurnosti u tri pivotalna ispitivanja faze I i III [PROTECT VIII] sastojala se od ukupno 221 pacijenta, od čega 148 adolescenata/odraslih te 73 pedijatrijska pacijenta u dobi < 12 godina. U ispitivanju PROTECT VIII, 121 pacijent je bio uključen i u nastavak ispitivanja sa medijanom ukupnog trajanja liječenja od 3,9 godina [raspon: 0,8-7,0]. Medijan vremena u ispitivanju za pedijatrijske pacijente u dobi < 12 godina bio je 237 dana sa ukupnim brojem dana izloženosti (ED, eng. *exposure days*) od 3219 ED i medijanom od 53 ED (raspon: 1-68) po ispitaniku. Medijan broja dana izloženosti lijeku Jivi po ispitaniku bio je 95 (min-max: 1-698) za sve ispitanike.

Tabela prikazana u nastavku je prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema (SOC i preporučeni izrazi za neželjene efekte, eng. *Preferred Term Level*). Učestalosti su procijenjene prema sljedećoj konvenciji: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Unutar svake grupe prema učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u silaznom redoslijedu prema ozbiljnosti.

Tabela 2: Učestalost neželjenih reakcija na lijek u kliničkim ispitivanjima

MedDRA standardna klasifikacija organskih sistema	Neželjene reakcije	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	inhibicija FVIII	manje često (PTPs) ^a
Poremećaji imunološkog sistema	preosjetljivost	često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	često
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vrlo često
	omaglica	često
	disgeuzija	manje često
Vaskularni poremećaji	crvenilo uz osjećaj vrućine	manje često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	često
Poremećaji probavnog sistema	bol u abdomenu, mučnina, povraćanje	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritem ^c , osip ^d	često
	svrbež	manje često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene injekcije ^b , pireksija	često

^a Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima sa faktorom VIII koja su uključivala pacijente sa teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni pacijenti (eng. *previously-treated patients*)

^b uključuje svrbež na mjestu primjene injekcije, osip na mjestu primjene injekcije i svrbež na mjestu uboda u krvnu žilu

^c uključuje eritem i multififormni eritem

^d uključuje osip i papularni osip

Nije bilo promjena u sigurnosnom profilu tokom nastavka ispitivanja.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Imunogenost

Imunogenost je bila procijenjena tokom kliničkih ispitivanja lijeka Jivi kod 159 (uključujući hirurške pacijente) prethodno liječenih adolescenata (u dobi ≥ 12 godina) i odraslih sa dijagnozom teške hemofilije A (FVIII:C < 1%) i koji su prethodno imali ≥ 150 dana izloženosti.

Inhibitori FVIII

Nije bilo *de novo* ili potvrđenih slučajeva pojave inhibitora faktora VIII. Zabilježen je samo jedan nepotvrđen pozitivan rezultat niskog titra inhibitora faktora VIII (1,7 BU/mL) kod jednog odraslog pacijenta koji je bio

podvrgnut hirurškom zahvatu.

Antitijela na PEG

Zabilježena je imunogenost na PEG uz razvoj specifičnih IgM antitijela na PEG (anti-PEG) kod jednog pacijenta. Imunološki odgovor je bio popraćen kliničkom reakcijom preosjetljivosti nakon 4 injekcije lijeka Jivi. Antitijela na PEG su nestala nakon prekida primjene lijeka Jivi.

Klinički imunološki odgovor na PEG koji je rezultirao gubitkom učinkovitosti lijeka ili preosjetljivošću nije zabilježen od petog dana izloženosti do kraja nastavka ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

U završenim kliničkim ispitivanjima sa 73 pedijatrijska prethodno liječena pacijenta u dobi < 12 godina (44 prethodno liječena pacijenta u dobi < 6 godina, 29 prethodno liječenih pacijenata u dobi od 6 do < 12 godina), neželjene reakcije zbog imunološkog odgovora na PEG bile su zabilježene kod djece mlađe od 6 godina. Kod 10 od 44 pacijenta (23%) u dobnoj grupi mladih od 6 godina zabilježen je gubitak učinka lijeka zbog neutralizirajućih antitijela anti-PEG tokom prva 4 dana izloženosti. Kod 3 od 44 pacijenta (7%) gubitak učinka lijeka bio je kombiniran sa reakcijama preosjetljivosti (vidjeti poglavlje 4.4). Nisu se mogli identificirati okidači niti predisponirajući faktori imunološkog odgovora na PEG.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH).

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima zabilježen je jedan slučaj predoziranja. Nije bilo prijavljenih štetnih događaja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici; Faktori koagulacije krvi; faktor koagulacije VIII
ATC kod: B02BD02

Jivi, damoktokog alfa pegol, prašak i otapalo za otopinu za injekciju je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandova faktora) različitih fizioloških funkcija. Kada se primijeni putem infuzije u pacijenta sa hemofilijom, faktor VIII se veže za von Willebrandov faktor pacijenta. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine ili nedostatka faktora VIII:C, koji rezultira krvarenjem u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili hirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u

plazmi što omogućuje privremenu korekciju nedostatka faktora te korekciju sklonosti krvarenju.

Damoktokog alfa pegol je pegilirani oblik rFVIII. Pegilacija na specifičnom položaju smanjuje klirens faktora VIII, što rezultira produžavanjem poluživota dok se zadržavaju normalne funkcije molekule rFVIII sa uklonjenom B-domenom (vidjeti poglavlje 5.2). Damoktokog alfa pegol ne sadrži von Willebrandov faktor.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Klinička ispitivanja

U programu kliničkih ispitivanja koji se sastojao od jednog ispitivanja faze I i dva ispitivanja faze II/III ukupno su bila izložena 232 prethodno liječena pacijenta sa teškom hemofilijom A. Sto pedeset devet (159) ispitanika je bilo u dobi ≥ 12 godina.

Faza II/III (PROTECT VIII): Farmakokinetika, sigurnost i učinkovitost lijeka Jivi za liječenje kod krvarenja, profilaksu u tri režima (30-40 IU/kg dvaput sedmično, 45-60 IU/kg svakih 5 dana i 60 IU/kg svakih 7 dana) i hemostazu tokom velikih hirurških zahvata bile su procijenjene u multinacionalnom, otvorenom, nekontroliranom, djelomično randomiziranom ispitivanju provedenom u skladu sa dogovorenim Planom pedijatrijskog ispitivanja. Nastavak ispitivanja je uključio pacijente koji su završili glavno ispitivanje. Primarna varijabla učinkovitosti je bila anualizirana stopa krvarenja (ABR, eng. *annualized bleed rate*).

U periodu od 36 sedmica sto trideset i četiri prethodno liječena muška pacijenta primila su najmanje jednu injekciju lijeka Jivi (uključujući 13 ispitanika u dobi od 12 do 17 godina) za profilaksu (n=114) ili za liječenje kod krvarenja (n=20). Ukupno je 121 ispitanik primio lijek tokom nastavka ispitivanja, 107 ispitanika su primili za profilaksu, a 14 ispitanika za liječenje kod krvarenja. Trideset šest ispitanika su primali lijek za profilaksu tokom > 5 godina do 7,0 godina. Ukupni medijan (raspon) vremena u ispitivanju bio je 3,9 godina (0,8 - 7 godina) kod svih 121 pacijenta. Hemostaza tokom 20 velikih hirurških zahvata kod 17 pacijenata ocjenjivana je u hirurškom dijelu.

Faza III (Pedijatrijska): Farmakokinetika, sigurnost i učinkovitost lijeka Jivi za profilaksu u tri režima (dvaput sedmično, svakih 5 i svakih 7 dana) i liječenje probojnih krvarenja ocijenjene su u multinacionalnom, nekontroliranom, otvorenom ispitivanju kod 73 pedijatrijska pacijenta (u dobi < 12 godina) tokom perioda od 50 dana izloženosti i najmanje 6 mjeseci. Ovo ispitivanje provedeno je u skladu sa dogovorenim Planom pedijatrijskog ispitivanja. Šezdeset i jedan ispitanik (83,6%) završio je glavno ispitivanje, a 59 pacijenata nastavilo je sudjelovati u ponuđenom nastavku ispitivanja.

Profilaktičko liječenje kod ispitanika u dobi ≥ 12 godina

Tokom perioda glavnog ispitivanja, ispitanici su bili raspoređeni u grupu koja je primala profilaksu 2x sedmično (n=24) ili randomizirani da je primaju svakih 5 dana (n=43) ili svakih 7 dana (n=43) ili su lijek Jivi primali kao liječenje kod krvarenja (n=20). Devedeset devet od 110 pacijenata (90%) ostalo je na dodijeljenom režimu. Jedanaest pacijenata u grupi koja je primala lijek svakih 7 dana povećalo je učestalost primanja lijeka. Medijan doze za sve profilaktičke režime bio je 46,9 IU/kg po injekciji. Medijan (Q1; Q3) ABR-a tokom profilakse bio je 2,09 (0,0; 6,1) za sva krvarenja te 0,0 (0,0; 4,2) za spontana krvarenja u poređenju sa 23,4 (18; 37) za ukupna krvarenja u grupi koja je primala lijek kao liječenje kod krvarenja. Četrdeset dvoje od 110 ispitanika u grupama koje su primale profilaksu (38,2%) nije imalo nijednu epizodu krvarenja.

Tokom nastavka ispitivanja (medijan trajanja od 3,2 godine, raspon 0,1-6,3 godine), 23 pacijenta su bila liječena 2x sedmično, 33 pacijenta svakih 5 dana, 23 pacijenta svakih 7 dana tokom ukupnog vremena u nastavku ispitivanja, a 28 pacijenata je promijenilo režim liječenja. Medijan doze za profilaksu bio je 47,8 IU/kg. Cjelokupni medijan (Q1; Q3) ukupnog ABR-a bio je 1,49 (0,4; 4,8) i 0,75 (0,0; 2,9) za spontana krvarenja u kombiniranoj profilaktičkoj grupi, a ukupni ABR je bio 34,1 u grupi koja je primala lijek kod liječenja krvarenja.

Napomena, ABR nije usporediv između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

Liječenje krvarenja

Od 702 krvarenja liječena sa lijekom Jivi tokom glavnog ispitivanja, 636 (90,6%) su bila liječena sa 1 ili 2 injekcijama, od čega 81,1% sa 1 injekcijom. Medijan (raspon) doze po injekciji je bio 31,7 IU/kg (14; 62). Tokom nastavka ispitivanja, 1902 krvarenja su bila liječena sa lijekom Jivi, 94,0% je bilo zaustavljeno sa 1 ili 2 injekcijama, od čega 84,9% sa 1 injekcijom. Medijan (raspon) doze je bio 37,9 IU/kg po injekciji (15; 64).

Perioperativno zbrinjavanje

Ukupno je provedeno i procijenjeno 20 velikih hirurških zahvata kod 17 pacijenata. Medijan ukupne doze kod velikih hirurških zahvata bio je 219 IU/kg (raspon: 50-1500 IU/kg, uključujući postoperativni period u trajanju do 3 sedmice). Perioperativna hemostatska učinkovitost tokom svih velikih hirurških zahvata ocijenjena je kao dobra ili odlična. Dodatno su provedena 34 manja hirurška zahvata kod 19 pacijenata. Hemostaza je u svim dostupnim slučajevima procijenjena kao dobra ili odlična.

Pedijatrijska populacija u dobi < 12 godina

Primjena lijeka Jivi kod djece mlađe od 12 godina nije indicirana (vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

U ispitivanju faze III, ukupno 73 prethodno liječena pedijatrijska pacijenta (44 ispitanika u dobi < 6 godina i 29 ispitanika u dobi od 6 do < 12 godina) primala su profilaktički lijek dvaput sedmično, svakih 5 dana ili svakih 7 dana. Za 53 pacijenta koji su završili glavno ispitivanje, medijan (Q1; Q3) anualizirane stope krvarenja bio je 2,87 (1,1; 6,1), a spontani ABR bio je 0,0 (0,0; 2,6). Za liječenje krvarenja, 84,4% krvarenja zaustavljeno je sa 1 injekcijom, a 91,9% krvarenja sa 1 ili 2 injekcijama. Isključeno je 11 pacijenata u dobnoj grupi < 6 godina zbog imunološkog odgovora na PEG povezanog sa gubitkom učinkovitosti i/ili reakcijama preosjetljivosti tokom prva četiri dana izloženosti.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika lijeka Jivi uspoređena je sa farmakokinetikom faktora VIII u ukriženom (eng. *crossover*) ispitivanju faze I. Farmakokinetika je također ocijenjena kod 22 ispitanika (u dobi ≥ 12 godina) te kod 16-ero tih ispitanika nakon 6 mjeseci profilaktičkog primanja lijeka u ispitivanju faze II/III.

Farmakokinetički podaci (temeljeni na hromogenom testu) pokazali su da lijek Jivi ima smanjeni klirens što rezultira 1,4 puta dužim terminalnim poluživotom i 1,4 puta većim AUC-om normaliziranim prema dozi u poređenju sa komparativnim lijekom koji sadrži faktor VIII. Između doza od 25 i 60 IU/kg uočena su povećanja proporcionalna dozi, što upućuje na linearnost u rasponu doza između 25 IU/kg i 60 IU/kg.

Tabela 3 sažeto prikazuje farmakokinetičke parametre nakon jednokratne doze od 60 IU/kg iz ispitivanja faze II/III u kojem je farmakokinetika procijenjena kod 22 ispitanika. Ponovljena farmakokinetička mjerenja nisu pokazala nikakve značajne promjene farmakokinetičkih karakteristika nakon dugotrajnog liječenja.

Tabela 3: Farmakokinetički parametri (geometrijska srednja vrijednost (%CV) i aritmetička srednja vrijednost (\pm SD)) za lijek Jivi nakon jednokratne doze od 60 IU/kg temeljeni na hromogenom testu

Parametri (jedinice)	Jivi
	Pacijenti u dobi ≥ 12 godina N=22
AUC (IU*h/dL)	3710 (33,8) 3900 \pm 1280
AUC _{norm} (h*kg/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 ± 0,0631
CL (dL/h/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 ± 0,00553

AUC: površina ispod krive; AUC, norm: AUC normaliziran prema dozi; C_{max}: maksimalna koncentracija lijeka; t_{1/2}: terminalni poluživot; MRT_{IV}: srednja vrijednost vremena zadržavanja nakon intravenske primjene; V_{ss}: prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže; CL: klirens

Oporavak po jedinici doze (eng. *incremental recovery*) utvrđen je kod 131 pacijenta u nekoliko vremenskih tački. Medijan (Q1; Q3) oporavka bio je 2,6 (2,3;3,0) prema hromogenom testu.

Model populacijske farmakokinetike je razvijen na temelju svih dostupnih mjerenja faktora VIII (od učestalog uzorkovanja za procjenu farmakokinetike i svih uzoraka za procjenu oporavka) u sva 3 klinička ispitivanja, što je omogućilo izračun farmakokinetičkih parametara za ispitanike u različitim ispitivanjima. Tabela 4 u daljnjem tekstu navodi farmakokinetičke parametre temeljene na modelu populacijske farmakokinetike.

Tabela 4: Farmakokinetički parametri (geometrijska srednja vrijednost [%CV]) temeljeni na modelu populacijske farmakokinetike, određeni hromogenim testom

Farmakokinetički parametar (jedinica)	12 - < 18 godina N=12	≥ 18 godina N=133	Ukupno (≥ 12 godina) N=145
AUC (IU·h/dL)*	3341 (34,2)	4052 (31,1)	3997 (31,6)
AUC _{norm} (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 izračunata za dozu od 60 IU/kg

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Lijek Jivi je procijenjen u ispitivanjima farmakologije, toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, kao i juvenilne toksičnosti kod štakora i zečeva. U dugotrajnom, 6-mjesečnom ispitivanju hronične toksičnosti nisu opaženi znakovi nakupljanja PEG-a ili drugih učinaka povezanih sa primjenom lijeka Jivi. Dodatno su provedena ispitivanja toksičnosti na dvije životinjske vrste sa PEG dijelom lijeka Jivi koja su trajala 4 sedmice. Ispitan je i povezaivač PEG-dijela standardnim nizom *in vivo* i *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti i oni nisu pokazali da postoji genotoksični potencijal. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakve sigurnosne rizike za ljude.

Ispitivanja jednokratnih doza kod štakora sa radiološki obilježenim PEG dijelom pokazala su da nema naznaka zadržavanja ili ireverzibilnog vezanja radioaktivnosti u tijelu životinja. Naročito nije bilo rezidualne radioaktivnosti u mozgu, što upućuje na to da radiološki obilježena komponenta nije prešla krvno-moždanu barijeru. U ispitivanjima distribucije i ekskrecije kod štakora pokazalo se da se PEG dio lijeka Jivi od 60 kDa široko distribuira u organe i tkiva te se iz njih eliminira i izlučuje urinom (68,4% do 231. dana nakon primjene) i fecesom (13,8% do 168. dana nakon primjene).

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio kancerogeni potencijal lijeka Jivi niti ispitivanja kojima bi se odredili učinci lijeka Jivi na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Prašak
saharoza
histidin
glicin
natrijev hlorid

kalcijev hlorid dihidrat
polisorbat 80
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)

Otapalo
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

Za rekonstituciju i injiciranje smije se koristiti samo pribor priložen u pakovanju jer zbog adsorpcije faktora VIII na unutrašnje površine određene opreme za injiciranje liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok trajanja

Neotvorena bočica

2 godine.

Rekonstituirana otopina

Hemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni nakon rekonstitucije dokazana je za period od 3 sata pri sobnoj temperaturi. Ne čuvati u frižideru nakon rekonstitucije.

Sa mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon rekonstitucije treba odmah primijeniti. Ukoliko se ne primijeni odmah, vrijeme i uslovi čuvanja rekonstituiranog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (na 2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu i prethodno napunjenu špricu u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar ukupnog roka trajanja od 2 godine lijek se može čuvati na temperaturi do 25°C u ograničenom periodu od 6 mjeseci (kada se čuva u vanjskom pakovanju). Datum isteka šestomjesečnog perioda čuvanja lijeka na temperaturi do 25°C treba zabilježiti na pakovanju lijeka. Taj datum nikad ne smije biti duži od datuma isteka roka trajanja otisnutog na vanjskom pakovanju. Na kraju tog perioda lijek se ne smije vratiti natrag u frižider, nego se mora iskoristiti ili baciti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti poglavlje 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera i posebna oprema za upotrebu, primjenu ili implantaciju

Svako pojedinačno pakovanje lijeka Jivi sadrži:

- jednu bočicu sa praškom (bočica od 10 mL od prozirnog stakla tipa I sa sivim bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom)
- jednu prethodno napunjenu špricu sa 2,5 mL otapala (tijelo šprice od prozirnog stakla tipa I sa sivim bromobutilnim gumenim čepom)
- jedan potisnik klipa šprice
- jedan nastavak za bočicu (sa integriranim filterom)
- jedan pribor za venepunkciju

Veličina pakovanja:

- 1 pojedinačno pakovanje.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u uputstvu za pacijenta, priloženom u pakovanju lijeka Jivi.

Jivi prašak se smije rekonstituirati samo sa priloženim otapalom (2,5 mL vode za injekcije) u prethodno napunjenoj šprici i pomoću nastavka za bočicu. Lijek se mora pripremiti za injekciju u aseptičkim uslovima. Ukoliko je bilo koji dio pakovanja otvoren ili oštećen, nemojte koristiti taj dio. Nakon rekonstitucije otopina je bistra i bezbojna, te se tada uvlači nazad u špricu. Lijekovi za parenteralnu primjenu se prije primjene trebaju vizualno pregledati na prisustvo čestica i promjenu boje.

Rekonstituirani lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže upotrebom nastavka za bočicu.

Lijek Jivi je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Svaki neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora biti odložen u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA:

(administrativno sjedište)

Bayer Aktiengesellschaft
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer farmacevtska družba d.o.o.
Bravničarjeva ulica 13
1000 Ljubljana, Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o. Sarajevo
Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Jivi 1000 IU, 1000 i.j./2,5 ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju: 04-07.3-1-5180/20 od 15.12.2020.

Jivi 2000 IU, 2000 i.j./2,5 ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju: 04-07.3-1-5181/20 od 15.12.2020.

Jivi 3000 IU, 3000 i.j./2,5 ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju: 04-07.3-1-5182/20 od 15.12.2020.