

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JIVI® 500 IU IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Temin edilen çözücü ile sulandırıldıktan sonra, 1 mL çözelti yaklaşık 200 IU (500 IU/2,5 mL) insan koagülasyon faktörü VIII, damoktokog alfa pegol içerir.

Potens Uluslararası Birim (internasyonal ünite; IU), Avrupa Farmakopesi'nin kromojenik tayini kullanılarak belirlenmektedir.

JIVI'nin spesifik aktivitesi yaklaşık 10000 IU/mg proteindir.

Etkin madde, damoktokog alfa pegol, 60 kDa dallı polietilen-glikol (iki 30 kDa PEG) kısmı olan yavru hamster böbrek hücrelerinde (BHK) üretilen, bölgeye özgü olarak PEGile B bölümü (domain) silinmiş rekombinant insan koagülasyon faktörü VIII'dir. Proteinin moleküler ağırlığı yaklaşık 234 kDa'dır.

JIVI, hücre kültürü prosesi, saflaştırma, PEGilasyon veya nihai formülasyon aşamalarında insan veya hayvan kaynaklı herhangi bir protein ilavesi olmadan üretilmiştir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür: 4,7 mg/flakon

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Toz: katı, beyaz ila hafif sarı

Çözücü: berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Daha önce tedavi almış 12 yaş ve üzerinde olan hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) hastalarında kanamanın tedavisi ve profilaksisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hemofili tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Tedavinin izlenmesi

Tedavi süresince, yeterli FVIII seviyelerine ulaşıldığından emin olmak için faktör VIII seviyelerinin uygun şekilde ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bazı hastalarda yarı ömür ve iyileşme

süreçleri farklılıklar gösterebileceğinden faktör VIII'e cevaplarda bireysel farklılıklar görülebilir. Aşırı kilolu hastalarda vücut ağırlığına dayalı olarak belirlenen doz, ayarlama gerektirebilir. Özellikle majör cerrahi girişimlerde, yerine koyma tedavisinin koagülasyon analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) ile çok dikkatli izlenmesi zorunludur.

Hastaların kan numunelerinde faktör VIII aktivitesini belirlemek için *in vitro* aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) dayanan tek aşamalı pıhtılaşma tayini kullanıldığında, plazma faktör VIII aktivitesi sonuçları, hem aPTT reaktifinin tipinden hem de tayinde kullanılan referans standarttan önemli ölçüde etkilenebilir. Bu da faktör VIII aktivitesinin fazla veya eksik değerlendirilmesi ile sonuçlanabilir. aPTT'ye dayanan tek aşamalı pıhtılaşma tayininde ve kromojenik tayinde kullanılan spesifik reaktifler ile elde edilen tayin sonuçları arasında önemli farklılıklar olabileceğine dikkat edilmelidir. JIVI'nin faktör VIII aktivitesini izlerken ve tayinde kullanılan laboratuvar ve/veya reaktifleri değiştirirken bu durum önem taşımaktadır. Bu, değiştirilmiş uzun etkili faktör VIII ürünleri için de geçerlidir.

JIVI aktivitesini ölçmeyi amaçlayan laboratuvarlar, prosedürlerinin doğruluğunu kontrol etmelidir. Bir saha araştırması, JIVI'nin faktör VIII aktivitesinin, doğrulanmış bir kromojenik substrat (CS) tayini ya da spesifik reaktiflerin kullanıldığı tek aşamalı (OS) pıhtılaşma tayini ile plazmada doğru bir şekilde ölçülebileceğini göstermiştir. JIVI için, bazı silika bazlı tek aşamalı tayinler (örn., APTT-SP, STA-PTT), plazma numunelerinde JIVI'nin faktör VIII aktivitesini eksik değerlendirebilir; bazı reaktiflerin ise (örn., kaolin bazlı aktivatörlerle) olduğundan fazla değerlendirme potansiyeli vardır.

Faktör VIII'in klinik etkisi, tedavinin etkililiğini değerlendirmede en önemli unsurdur. Tatmin edici klinik sonuçlar elde etmek için bireysel dozun hasta düzeyinde ayarlanması gerekebilir. Hesaplanan doz ile, beklenen faktör VIII seviyelerine ulaşılamazsa veya hesaplanan doz uygulandıktan sonra kanama kontrol edilemezse, hastada dolaşımda faktör VIII inhibitörünün veya anti-PEG antikollarının varlığından şüphelenilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi, faktör VIII eksikliğinin şiddetine, kanamanın yerine ve büyüklüğüne ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör VIII ünitelerinin sayısı, faktör VIII ürünleri için güncel DSÖ konsantre standardına bağlı olan Uluslararası Ünite (IU) şeklinde ifade edilmektedir. Plazmadaki faktör VIII aktivitesi ya yüzde (normal insan plazmasına göreceli olarak) ya da Uluslararası Ünite (plazmadaki faktör VIII için Uluslararası Standarta göreceli olarak) şeklinde ifade edilmektedir.

Bir IU faktör VIII aktivitesi, bir mL normal insan plazmasında bulunan VIII miktarına eşdeğerdir.

Gerektiğinde tedavi

Gereken faktör VIII dozunun hesaplanması, vücut ağırlığının kg'ı başına 1 IU faktör VIII'in, plazma faktör VIII aktivitesini normal aktivitenin %1,5-2,5'i kadar artırdığı yönündeki ampirik bulguya dayanmaktadır. Gereken JIVI dozu, aşağıdaki formül kullanılarak belirlenmektedir:

Gereken ünite = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII artışı (% ya da IU/dL) x gözlenen iyileşmenin karşılığı (örn., %2,0 iyileşme için 0,5)

Uygulanacak miktarı ve uygulama sıklığı, her zaman olgu bazında gerekli klinik etkililiğe göre ayarlanmalıdır.

Aşağıda belirtilen hemorajik olaylarda faktör VIII aktivitesi, karşılık gelen süreler içinde belirtilen plazma aktivitesi seviyesinin (normalin yüzdesi) altına düşmemelidir. Kanama epizodlarında ve cerrahide doz uygulamasına yol göstermesi için aşağıdaki tablo kullanılabilir.

Tablo 1: Adolesan ve erişkinler için kanama epizodları ve cerrahide doz uygulama kılavuzu

Hemorajinin derecesi / Cerrahi prosedür tipi	Gerekli olan Faktör VIII seviyesi (%) (IU/dL)	Doz uygulama sıklığı (saat)/ Tedavinin süresi (gün)
<u>Hemoraji</u> Erken dönemdeki hemartroz, kas içi kanama veya ağız içi kanama	20-40	Her 24 ile 48 saatte bir enjeksiyon tekrarlanır. En az 1 gün süreyle, kendini ağrı ile gösteren kanama epizodu düzelene ya da iyileşme elde edilinceye kadar.
Daha yoğun hemartroz, kas içi kanama veya hematoma	30-60	Enjeksiyon 3-4 gün veya daha uzun bir süreyle, ağrı ve akut engellilik düzelene kadar her 24 ile 48 saatte bir tekrarlanır.
<u>Yaşamı tehdit eden Hemorajiler</u>	60-100	Enjeksiyon, tehdit ortadan kalkana kadar her 8 ila 24 saatte bir tekrarlanır.
<u>Cerrahi</u> Diş çekimi dahil minör cerrahi	30-60	İyileşme sağlanana kadar en az bir gün boyunca enjeksiyon her 24 saatte tekrarlanır.
<u>Majör cerrahi</u>	80-100 (pre-operatif ve postoperatif)	Yeterli yara iyileşmesi oluşuncaya kadar enjeksiyon her 12 ile 24 saatte bir tekrarlanır, ardından en az 7 gün daha tedaviye devam edilerek faktör VIII aktivitesinin %30 ile %60 (IU/dL) arası düzeyde korunması sağlanır.

Profilaksi

Uygun profilaktik tedavi rejimlerinin belirlenmesi için tüm tedavi kararları, bireysel hasta özelliklerine ve tedavi yanıtına dayanan klinik değerlendirme ile alınmalıdır.

Profilaksi için doz her 5 günde bir 45-60 IU/kg'dır. Hastanın klinik özelliklerine bağlı olarak, doz her 7 günde bir 60 IU/kg veya haftada iki kez 30-40 IU/kg olabilir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Aşırı kilolu hastalarda, profilaksi için enjeksiyon başına maksimum doz yaklaşık 6000 IU'den yüksek olmamalıdır.

Uygulama şekli:

JIVI, intravenöz kullanım içindir.

JIVI, toplam hacme bağlı olarak 2 ila 5 dakikalık bir süre içinde intravenöz enjeksiyon olarak uygulanır. Uygulama hızı, hastanın rahatlık düzeyine göre belirlenmelidir (maksimum enjeksiyon hızı: 2,5 mL/dak).

Bu tıbbi ürünün uygulamadan önce sulandırılmasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6 ve Kullanma Talimatı'na bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Klinik çalışmalarda böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Klinik çalışmalarda karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması çalışılmamıştır.

Pediyatrik ve Adolesan popülasyon:

JIVI, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda ve 12 yaşından küçük hastalarda endike değildir.

Adolesan (≥ 12 yaş) hastalarda profilaktik ve gerektiğinde tedavi dozları erişkin hastalar ile aynıdır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı deneyim mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Fare veya hamster proteinlerine karşı bilinen alerjik reaksiyonlar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirilmesi amacıyla, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

Aşırı duyarlılık

JIVI ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. Tıbbi ürün, fare ve hamster protein izlerini içerebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ayrıca PEG'e karşı gelişen antikorlarla da ilgili olabilir (bkz. Polietilen glikole (PEG) immün yanıt paragrafı). Aşırı duyarlılık semptomları ortaya çıktığı takdirde, hastalara hemen tıbbi ürünün kullanımını bırakmaları ve doktorlarına başvurmaları önerilmelidir. Hastalar, kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi dahil üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Aşırı duyarlılık için semptomatik tedavi uygun şekilde yapılmalıdır. Anafilaksi veya şok durumunda, mevcut standart ilaç tedavisi uygulanmalıdır.

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralizan antikor (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Modifiye Bethesda yöntemi kullanılarak mL plazma başına Bethesda Birimi (BU) ile ölçülen bu inhibitörler genellikle, faktör VIII prokoagülan aktivitesine karşı olan IgG immüno globulinlerdir. İnhibitör gelişme riski, faktör VIII'e maruziyetin yanı sıra hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve bu risk ilk 50 maruziyet gününde en yüksek seviyededir; ancak risk yaygın görülmemesine rağmen yaşam boyu devam etmektedir. İnhibitörler nadiren maruziyetin ilk 50 gününden sonra gelişebilir.

İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacak, düşük titre yüksek inhibitör titresine kıyasla daha az yetersiz klinik yanıt riski oluşturacaktır.

Genel olarak, koagülasyon faktör VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlemler ve laboratuvar testleri ile inhibitörlerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Eğer beklenen faktör VIII aktivitesinin plazma düzeylerine ulaşamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır. İnhibitör düzeyleri yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönetilmelidir.

Polietilen glikol (PEG)'e immün yanıt

Akut aşırı duyarlılık semptomları ve/veya ilaç etkisinin kaybı olarak ortaya çıkan anti-PEG antikoru ile ilişkili bir klinik immün yanıt, öncelikle ilk 4 maruziyet günü içinde gözlemlenmiştir. Tespit edilebilir faktör VIII inhibitörlerinin yokluğunda enjeksiyon sonrası düşük faktör VIII seviyeleri, ilaç etkisi kaybının olasılıkla anti-PEG antikoru nedeniyle olabileceğini göstermektedir. Bu gibi durumlarda, JIVI kesilmeli ve hastalar daha önceden etkili olan bir faktör VIII ürününe geçirilmelidir.

Yaş ilerledikçe PEG'e karşı immün yanıt riskinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu etki, bağışıklıktaki gelişimsel bir değişimle ilgili olabilir ve riskteki değişiklik için kesin bir sona erme yaşı tanımlamak zor olmasına karşın, bu olay, ağırlıklı olarak hemofilisi bulunan küçük çocuklarda meydana gelmektedir.

Herhangi bir potansiyel riskin, pegile edilmiş proteinlere aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren hastalara olan etkileri bilinmemektedir. Veriler, etkilenen gönüllülerde, JIVI'nin kesilmesinin ardından, anti-PEG IgM antikoru titresinin azaldığını ve zamanla saptanamaz hale geldiğini göstermiştir. Anti-PEG IgM antikoru titresinin diğer modifiye edilmemiş faktör VIII ürünleri ile çapraz reaksiyonu gözlemlenmemiştir. Tüm hastalar önceki faktör VIII ürünleriyle başarılı bir şekilde tedavi edilebilmiştir.

Kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda faktör VIII ile yerine koyma tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

Eğer bir santral venöz damar yolu cihazı (SVDC) gerekli ise, lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter yeri trombozunun da dahil olduğu SVDC ile ilişkili komplikasyon riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Belirtilen uyarılar ve önlemler hem erişkinler hem de adolesanlar için geçerlidir.

JIVI, 12 yaşından küçük hastalarda ve daha önce tedavi edilmemiş hastalarda endike değildir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan koagülasyon faktör VIII (rDNA) ürünlerinin diğer tıbbi ürünler ile herhangi bir etkileşimi bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

JIVI daha önce tedavi edilmemiş hastalarda ve 12 yaşından küçük hastalarda endike değildir. PROTECT çalışma programları sırasında çocuklara özgü ilaç etkileşimleri gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

JIVI'nin üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. İnsanlar için muhtemel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Faktör VIII ile hayvanlar üzerinde üreme çalışması yapılmamıştır. Hemofili A'nın kadınlarda seyrek görülmesi nedeniyle faktör VIII'in gebelikte kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, faktör VIII gebelik süresince sadece açıkça belirtilmişse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hemofili A'nın kadınlarda seyrek görülmesi nedeniyle faktör VIII'in laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, faktör VIII laktasyon döneminde sadece açıkça belirtilmişse kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

JIVI ile sıçan ve tavşanlarda yapılan tekrarlanan doz sistemik toksisite çalışmalarında, erkek üreme organları üzerinde tedaviye bağlı etkiler görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda fertilite üzerindeki etki bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

JIVI'nin, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşırı duyarlılık reaksiyonları veya alerjik reaksiyonlar (bunlar arasında anjiyoödem, enjeksiyon bölgesinde yanma ve batma, titreme, ateş basması, jeneralize ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum bulunabilir) gözlemlenmiş olup, bu durum bazı vakalarda şiddetli anafilaksiye (şok dahil) ilerleyebilir.

JIVI dahil olmak üzere faktör VIII ile tedavi edilen hemofili A hastalarında nötralizan antikor (inhibitörler) gelişebilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu tür inhibitörler oluşursa, durum yetersiz klinik yanıt olarak kendini gösterecektir. Bu gibi durumlarda uzman bir hemofili merkezi ile bağlantı kurulması önerilmektedir.

Daha önce tedavi edilen hastalar ile yürütülen klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar; baş ağrısı, öksürük ve yüksek ateştir.

Advers reaksiyonların listesi

Üç pivotal Faz I ve III çalışmasından [PROTECT VIII] toplam 221 hasta ile güvenlilik popülasyonu oluşturulmuş olup, bu hastaların 148'i adolesan/erişkin ve 73'ü 12 yaşından küçük pediyatrik hastadır. PROTECT VIII'de 121 hasta medyan toplam tedavi süresi 3,9 yıl [aralık: 0,8-7,0] ile uzatma çalışmasına devam etmiştir.

Pediyatrik çalışmada, 12 yaşından küçük 73 hastanın 59'u uzatma çalışmasına devam etmiştir. Çalışmadaki medyan (aralık) toplam süre (ana çalışma + uzatma), gönüllü başına medyan 430 (aralık 98-671) medyan gün (MG) ile 5,8 (1,0-6,6) yıl olup, 39 gönüllü 5 yıl veya daha uzun süre tedavi edilmiştir. Gönüllü başına JIVI'ye ortalama maruziyet günü sayısı klinik çalışmalarda tüm gönüllüler için 237'dir (min-maks: 1-698).

Genel olarak, her iki çalışmada 75 hasta 5 yıldan daha uzun tedavi süresi ile gözlenmiştir.

Aşağıda verilenler, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi) göre dir. Görülme sıklıkları şu yaklaşıma göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

Klinik çalışmalarda advers ilaç reaksiyonların sıklığı

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan (Daha önce tedavi edilen hastalar)^a: faktörVIII inhibisyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Disguzi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eritem^c, döküntü^d

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları^b, pireksi

^asıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm faktör VIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır.

^benjeksiyon bölgesinde kaşıntı, enjeksiyon bölgesinde döküntü ve damar açma yerinde kaşıntıyı içerir.

^ceritem ve eritema multiformeyi içerir.

^ddöküntü ve papüler döküntüyü içerir.

PROTECT VIII ve pediyatrik uzatma çalışmaları boyunca güvenlilik profilinde değişiklik olmamıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

İmmünojenisite

İmmünojenisite, 159 (cerrahi hastalar dahil) daha önce tedavi edilen adolesan (12 yaş ve üzeri) ve ciddi hemofili A (faktörVIII:C <%1) tanısı almış ve önceden 150 gün ve üzeri maruziyet günü olan erişkinlerde JIVI kullanılarak yapılan klinik çalışmalar sırasında değerlendirilmiştir.

FVIII inhibitörleri

Faktör VIII'e karşı herhangi bir yeni veya onaylanmış inhibitör vakası meydana gelmemiştir. Ameliyat geçiren erişkin bir hastada faktör VIII inhibitörünün tek bir doğrulanmamış pozitif düşük titre (1,7 BU/mL) sonucu bildirilmiştir.

Anti-PEG antikorları

Bir hastada spesifik IgM anti-PEG antikorlarının gelişimi ile PEG'e karşı immünojenisite gözlenmiştir. 4 JIVI enjeksiyonundan sonra immün yanıt, klinik bir aşırı duyarlılık reaksiyonu eşlik etmiştir. PEG'e karşı gelişen antikorlar, JIVI'nin kesilmesinden sonra kaybolmuştur.

Beşinci MG'den uzatma çalışmalarının sonuna kadar PEG'e karşı, ilaç etkinliğinde kayıp veya aşırı duyarlılıkla sonuçlanan hiçbir klinik immün yanıt gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Daha önce tedavi görmüş olan 12 yaşından küçük 73 pediyatrik hasta (6 yaşından küçük 44 daha önce tedavi görmüş hasta, 6 ila 12 yaş arası 29 daha önce tedavi görmüş hasta) ile tamamlanan klinik çalışmalarda, 6 yaşından küçük çocuklarda PEG'e karşı gelişen immün yanıt nedeni ile advers reaksiyonlar görülmüştür. İlk 4 maruziyet gününde nötralizan anti-PEG antikorları nedeniyle 6 yaşından küçük yaş grubundaki 44 hastanın 10'unda (%23) ilaç etkisi kaybı gözlemlenmiştir. Kırk dört hastanın 3'ünde (%7) ilaç etkisi kaybı, aşırı duyarlılık reaksiyonları ile birleşmiştir (bkz. Bölüm 4.4). PEG'e karşı gelişen immün yanıtın tetikleyicileri veya prediktörleri tanımlanamamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, bir doz aşımı vakası bulunmaktadır. Herhangi bir advers olay bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, kan koagülasyon faktörü VIII
ATC kodu: B02BD02

Etki mekanizması:

Faktör VIII/von Willebrand faktör kompleksi, farklı fizyolojik fonksiyonlara sahip 2 molekülden (faktör VIII ve von Willebrand faktörü) oluşur. Hemofili hastalarına infüzyon yoluyla verildiğinde, faktör VIII hastanın von Willebrand faktörüne bağlanır. Aktifleşmiş faktör VIII, aktifleşmiş faktör IX için bir kofaktör olarak görev yapar ve faktör X'un aktifleşmiş faktör X'a dönüşümünü hızlandırır. Aktifleşmiş faktör X, protrombini trombine dönüştürür. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrine dönüştürür ve böylece bir pıhtı oluşabilir. Hemofili A cinsiyete bağlı kalıtsal bir kan pıhtılaşma bozukluğudur, faktör VIII:C düzeyinin düşük olmasından veya faktör VIII:C'nin bulunmamasından kaynaklanır ve eklem, kaslar veya iç organlar içine spontan ya da kazaya veya cerrahi travmaya bağlı kanamaya neden olur. Yerine koyma tedavisi ile faktör VIII'in plazma seviyeleri artar, böylece faktör eksikliğinin geçici olarak düzeltilmesi ve kanama eğilimlerinin düzeltilmesi sağlanır.

Damoktokog alfa pegol, rFVIII'in PEGile edilmiş bir formudur. Bölgeye özgü PEGilasyon, B- bölümü (domain) çıkarılmış rFVIII molekülünün normal fonksiyonlarını korurken, yarılanma ömrünün uzaması ile sonuçlanan faktör VIII'in klerensini azaltır (bkz. Bölüm 5.2). Damoktokog alfa pegol, von Willebrand faktörü içermemektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Klinik çalışmalar

Bir faz I çalışmasını ve iki faz II/III çalışmasını içeren klinik çalışma programına daha önce tedavi görmüş toplam 232 ciddi hemofili A hastası katılmıştır. Yüz elli dokuz (159) gönüllü 12 yaş ve üstüdür.

Faz II/III (PROTECT VIII):

Gerektiğinde tedavi için JIVI'nin farmakokinetiği, güvenliliği ve etkililiği, üç rejimli (haftada iki kez 30-40 IU/kg, her 5 günde bir 45-60 IU/kg ve her 7 günde bir 60 IU/kg) profilaksi ve majör cerrahi sırasındaki hemostaz, kabul edilmiş Pediyatrik Geliştirme Planına uygun olarak gerçekleştirilen çok uluslu, açık etiketli, kontrolsüz ve kısmen randomize bir çalışmada değerlendirilmiştir. Ana çalışmayı tamamlayan hastalar, bir uzatma çalışmasına dahil edilmiştir. Birincil etkililik değişkeni yıllık kanama oranı (ABR) olmuştur.

Otuz altı haftalık bir süre boyunca profilaksi (n=114) veya gerektiğinde tedavi (n=20) için daha önce tedavi görmüş 134 erkek hastaya (12 ila 17 yaşları arasındaki 13 gönüllü dahil), en az bir JIVI enjeksiyonu yapılmıştır. Uzatma çalışması sırasında toplam 121 gönüllü tedavi görmüş olup, 107 gönüllü profilaksi olarak ve 14 gönüllü gerektiğinde tedavi görmüştür. Otuz altı gönüllü, >5 yıldan 7,0 yıla kadar profilaksi tedavisi almıştır. Çalışmadaki toplam medyan (aralık) süresi 121 hastanın tamamında 3,9 yıldır (0,8-7,0 yıl). Cerrahi kısmında hemostaz, 17 hastada 20 majör cerrahi sırasında değerlendirilmiştir.

Faz III (Pediyatrik):

Üç profilaksi rejimi (haftada iki kez, her 5 günde bir ve her 7 günde bir) ve ani kanama tedavisi için JIVI'nin farmakokinetiği, güvenliliği ve etkililiği 73 pediyatrik hasta (12 yaşından küçük) ile çok uluslu, kontrolsüz ve açık etiketli bir çalışmada 50 MD'lik bir sürede ve en az 6 ay boyunca değerlendirilmiştir. Bu çalışma, kabul edilen Pediyatrik Geliştirme Planına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Altmış bir gönüllü (%83,6) ana çalışmayı tamamlamış ve 59 hasta isteğe bağlı uzatma çalışmasına çalışmada 5,8 yıl (aralık 1,0-6,6 yıl) toplam medyan süre ile devam etmiştir.

12 yaş ve üzeri gönüllülerde profilaktik tedavi

Ana çalışma döneminde gönüllüler haftada 2 kez profilaksi (n=24) koluna atanmış ya da her 5 günde bir (n=43) veya her 7 günde bir (n=43) tedavi koluna randomize edilmiş ya da JIVI ile

gerektiğinde tedavi (n=20) görmüştür. Yüz on hastanın 99'u (%90) atandıkları rejimde kalmıştır. Her 7 günde bir tedavi kolundaki 11 hastada infüzyon sıklığı artırılmıştır. Tüm profilaksi rejimleri için medyan doz 46,9 IU/kg/enjeksiyon olmuştur. Gerektiğinde tedavi grubunda toplam kanamalar için ABR 23,4 (18; 37) iken, profilaksi sırasındaki medyan (Ç1; Ç3) ABR, tüm kanamalar için 2,09 (0,0; 6,1) ve spontan kanamalar için 0,0 (0,0; 4,2) olmuştur. Profilaksi kollarındaki 110 kişiden 42'si (%38,2) herhangi bir kanama epizodu geçirmemiştir.

Uzatma çalışması sırasında (medyan süre 3,2 yıl, aralık 0,1-6,3 yıl), uzatma çalışmasının toplam süresi boyunca 23 hasta haftada 2 kez, 33 hasta 5 günde bir, 23 hasta 7 günde bir tedavi görmüş ve 28 hasta tedavi rejimini değiştirmiştir. Profilaksi için medyan doz 47,8 IU/kg olmuştur. Genel medyan (Ç1; Ç3) toplam ABR, kombine profilaksi gruplarında spontan kanamalar için 1,49 (0,4; 4,8) ve 0,75 (0,0; 2,9) ve gerektiğinde tedavi grubunda toplam ABR 34,1 olmuştur.

Yıllık kanama oranının, farklı faktör konsantrasyonları arasında ve farklı klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilir olmadığına dikkat edilmelidir.

Kanamamanın tedavisi

Ana çalışma sırasında JIVI ile tedavi edilen 702 kanama olayından 636'sı (%90,6) 1 veya 2 enjeksiyonla, bunun % 81,1'i 1 enjeksiyonla tedavi edilmiştir. Enjeksiyon başına medyan (aralık) doz 31,7 IU/kg (14; 62) olmuştur. Uzatma çalışması sırasında, 1902 kanama JIVI ile tedavi edilmiş ve bunun %94,0'ı 1 veya 2 enjeksiyonla kontrol edilirken, %84,9'u 1 enjeksiyonla kontrol edilmiştir. Medyan (aralık) doz 37,9 (15; 64) IU/kg/enjeksiyon olmuştur.

Perioperatif tedavi

17 hastada toplam 20 majör cerrahi prosedürü uygulanmış ve değerlendirilmiştir. Majör cerrahiler için toplam medyan doz 219 IU/kg'dır (aralık: 50-1500 IU/kg, 3 haftaya kadar postoperatif dönem dahil). Bütün majör cerrahiler sırasında, perioperatif hemostatik etkililik iyi veya mükemmel olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak 19 hastaya 34 minör cerrahi uygulanmıştır. Hemostaz mevcut tüm vakalarda iyi veya mükemmel olarak değerlendirilmiştir.

12 yaşın altındaki pediatrik popülasyon

JIVI'nin 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı belirtilmemiştir (pediatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız).

Daha önce tedavi görmüş olan toplam 73 pediatrik hasta (6 yaşın altında 44 gönüllü ve 6 ila 12 yaş arasındaki 29 gönüllü) faz III çalışmasında haftada iki kez, her 5 günde bir veya her 7 günde bir profilaksi tedavisi almıştır. Ana çalışmayı tamamlayan 53 hasta için medyan (Ç1; Ç3) yıllık kanama oranı 2,87 (1,1; 6,1) ve spontan yıllık kanama oranı 0,0 (0,0; 2,6) olmuştur. Kanamaların tedavisinde, kanamaların %84,4'ü 1 enjeksiyonla, %91,9'u ise 1 veya 2 enjeksiyonla durdurulmuştur.

İlk dört maruziyet gününde etkililik kaybı ve/veya aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili PEG'e karşı gelişen immün yanıt nedeniyle 6 yaş altı yaş grubundaki 11 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

Uzatma çalışmasına devam eden 59 hasta için, uzatma süresi boyunca genel medyan (Ç1; Ç3) ABR 1,64'tür (0,5; 3,1). Uzatma çalışmasının sonunda 12 yaş ve üzeri 30 hasta için medyan (Ç1; Ç3) ABR 1,76'dır (0,5; 3,3).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

JIVI'nin farmakokinetiği (FK), çapraz bir Faz I çalışmasında faktör VIII'inki ile karşılaştırılmıştır. FK, ayrıca 22 gönüllüde (12 yaş ve üzeri) ve Faz II/III çalışmasında 6 aylık profilaksi tedavisinden sonra bu gönüllülerin 16'sında değerlendirilmiştir.

FK verileri (kromojenik tayine dayanılarak), JIVI'nin azalmış bir klerensi (KL) olduğunu ve bunun faktör VIII ürünü ile karşılaştırıldığında 1,4 kat daha uzun bir terminal yarılanma ömrü ve 1,4 kat daha yüksek bir doz normalize edilmiş EAA (eğri altındaki alan) ile sonuçlandığını göstermiştir. 25 IU/kg ve 60 IU/kg'lık dozlar arasında doz orantısal artışlar gözlemlenmiş olup; bu, 25 IU/kg ve 60 IU/kg arasındaki doz doğrusallığını göstermektedir.

Tablo 2, FK'nin 22 gönüllüde değerlendirildiği Faz II/III çalışmasından 60 IU/kg'lık tek dozdan sonraki FK parametrelerini özetlemektedir. Tekrarlanan FK ölçümleri, uzun süreli tedaviden sonra FK özelliklerinde herhangi bir ilgili değişiklik göstermemiştir.

Tablo 2: Kromojenik tayine dayanılarak 60 IU/kg'lık tek dozun ardından JIVI için farmakokinetik parametreler (geometrik ortalama (%VK) ve aritmetik ortalama (\pm SS))

Parametreler (birimler)	JIVI 12 yaş ve üzeri hastalar n=22
EAA (IU*sa/dL)	3710 (33,8) 3900 \pm 1280
EAA, norm (sa*kg/dL)	62,5 (33,7) 65,7 \pm 21,4
C _{maks} (IU/dL)	163 (14,7) 164 \pm 23,8
t _{1/2} (sa)	17,1 (27,1) 17,6 \pm 4,26
OKS _{IV} (sa)	24,4 (27,5) 25,2 \pm 6,19
V _{ss} (dL/kg)	0,391 (16,3) 0,396 \pm 0,0631
KL (dL/sa/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 \pm 0,00553

EAA: eğri altında kalan alan; EAA, norm: doza göre normalize edilmiş EAA; C_{maks}: maksimum ilaç konsantrasyonu; t_{1/2}: terminal yarılanma ömrü; OKS_{IV}: intravenöz uygulama sonrası ortalama kalma süresi; V_{ss}: kararlı durumda görünür hacim dağılımı; KL: klerens

Artımsal iyileşme, 131 hastada birkaç zaman noktasında belirlenmiştir. Medyan (Q1; Q3) iyileşme kromojenik tayine göre 2,6 (2,3; 3,0) olmuştur.

Çeşitli çalışmalarda gönüllüler için FK parametrelerinin hesaplanmasına olanak veren 3 klinik çalışma boyunca mevcut bütün faktör VIII ölçümlerine (yoğun FK örneklemesinden ve tüm geri

kazanım numunelerinden) dayanarak bir popülasyon FK modeli geliştirilmiştir. Aşağıda Tablo 3'te, popülasyon FK modeline göre FK parametreleri sunulmaktadır.

Tablo 3: Kromojenik tayin kullanılarak popülasyon FK modeline göre FK parametreleri (geometrik ortalama [%VK])

FK parametreler (birim)	12 ila 18 yaş arası N=12	≥ 18 yaş N=133	Toplam (12 yaş ve üzeri) N=145
EAA (IU.sa/dL)*	3341 (34,2)	4052 (31,1)	3997 (31,6)
EAA _{norm} (sa.kg/dL)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t _½ (sa)	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)
KL (dL/sa/kg)	0,0174 (34,2)	0,0148 (31,1)	0,0150 (31,6)

*60 IU/kg'lik bir doz için hesaplanan EAA

Emilim:

JIVI intravenöz olarak uygulandığından geçerli değildir.

Dağılım:

V_{ss} (kararlı durumda görünür dağılım hacmi), ≥18 yaşındaki ve 12-<18 yaşındaki bireylerde sırasıyla 0,373 dL/kg ve 0,423 dL/kg'dır (Tablo 3).

Biyotransformasyon:

JIVI, doğal olarak oluşan pıhtılaşma faktörü, Faktör VIII'in (FVIII) insan rekombinant replasman proteini olduğundan geçerli değildir.

Eliminasyon:

T_{1/2} (yarı ömrü), ≥18 yaşındaki ve 12-<18 yaşındaki bireylerde sırasıyla 17,4 ve 16,8 saattir (Tablo 3).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

JIVI'nin farmakokinetiği terapötik doz aralığında doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

JIVI farmakolojide, tek ve tekrarlanan dozun yanı sıra sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan juvenil toksisite çalışmalarında değerlendirilmiştir. Uzun süreli, 6 aylık bir kronik toksisite çalışmasında, PEG birikimi belirtisi ya da JIVI uygulamasına bağlı başka etkiler görülmemiştir. Ek olarak, JIVI'nin PEG parçası ile yapılan 4 haftalık toksisite çalışmaları iki türde gerçekleştirilmiştir. PEG-bağlayıcı parça aynı zamanda standart bir dizi *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmasında test edilmiş ve genotoksisite için bir potansiyel göstermemiştir. Bu çalışmalar insanlar için herhangi bir güvenlilik endişesi ortaya çıkarmamıştır.

Radyoaktif işaretli PEG parçası ile sıçanlar üzerinde yapılan tek doz çalışmaları, hayvan vücudunda tutulum veya geri dönüşümsüz radyoaktivite bağlanma belirtisi olmadığını göstermiştir. Spesifik olarak, beyinde herhangi bir radyoaktif kalıntı tespit edilmemiş olup, bu durum radyoaktif işaretli bileşiğin, kan beyin bariyerini geçmediğini göstermektedir. Sıçanlarla yapılan dağılım ve atılım çalışmalarında, JIVI'nin 60 kDa'lık PEG parçasının organ ve dokulara büyük ölçüde dağıldığını, buralardan elimine olduğu ve idrar (uygulamadan sonra 231 güne kadar %68,4) ve feçes (uygulamadan sonra 168 güne kadar %13,8) yoluyla atıldığı gösterilmiştir.

JIVI'nin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışma veya JIVI'nin üreme üzerindeki etkilerini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sukroz

Histidin

Glisin

Sodyum klorür

Kalsiyum klorür dihidrat

Polisorbat 80

Asetik asit, glasiyal (pH ayarlayıcı)

Çözücü

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. Bazı enjeksiyon ekipmanlarının iç yüzeyine faktör VIII adsorpsiyonunun sonucu olarak tedavi başarısız olabileceğinden, sulandırma ve enjeksiyon için sadece ambalaj içerisinde sağlanan ekipmanlar kullanılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

Sulandırılmış çözelti

Sulandırıldıktan sonra kullanım süresindeki kimyasal ve fiziksel stabilitenin oda sıcaklığında 3 saat korunduğu gösterilmiştir. Sulandırdıktan sonra ürünü buzdolabına koymayınız.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım için saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Flakonu ve kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

24 aylık toplam raf ömründe, ürün (dış kartonunda saklandığında), 6 aylık sınırlı bir süre boyunca 25°C'nin altında saklanabilir. 25°C'nin altındaki sıcaklıkta 6 aylık saklama süresinin bitim tarihi ürün kartonuna kaydedilmelidir. Bu tarih, asla dış kartona basılı son kullanma tarihini geçmemelidir. Bu sürenin sonunda, ürün buzdolabına geri konmamalı, uygulanmalı veya atılmalıdır.

Tıbbi ürünün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

JIVI'nin her bir tekli ambalajı aşağıdakileri içerir:

- 1 adet toz içeren flakon (gri bromobütil kauçuk karışımı tıpa ve alüminyum contalı 10 mL renksiz tip 1 cam flakon)
- 1 adet 2,5 mL çözücü içeren kullanıma hazır enjektör (gri bromobütil kauçuk karışımı tıpalı renksiz tip 1 cam silindir enjektör)
- 1 adet enjektör piston çubuğu
- 1 adet flakon adaptörü (entegre edilmiş filtre)

- 1 adet damar açma seti

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlama ve uygulama hakkında detaylı bilgi JIVI ile sunulan Kullanma Talimatı'nda yer almaktadır.

JIVI tozu sadece kullanıma hazır enjektör içinde temin edilen çözücüyle (2,5 mL enjeksiyonluk su) ve flakon adaptörü ile sulandırılmalıdır. Tıbbi ürün, aseptik koşullar altında enjeksiyon için hazırlanmalıdır. Ambalajın herhangi bir bileşeni açılmış veya hasar görmüşse, bu bileşeni kullanmayınız. Sulandırdıktan sonra çözelti berrak ve renksizdir ve daha sonra tekrar enjektöre çekilir.

Parenteral tıbbi ürünler uygulanmadan önce partiküler madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.

Sulandırılan ürün, çözeltideki potansiyel partiküler maddeleri uzaklaştırmak için uygulamadan önce filtrelenmelidir. Filtreleme, flakon adaptörü kullanılarak gerçekleştirilir.

JIVI, tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53

34770 Ümraniye/İstanbul

Tel: (0216) 528 36 00

Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2021/297

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ