

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jivi® 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jivi® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jivi® 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jivi® 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jivi® 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jivi 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 100 I.E. (250 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

Jivi 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 200 I.E. (500 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

Jivi 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 400 I.E. (1000 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

Jivi 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 800 I.E. (2000 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

Jivi 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 1200 I.E. (3000 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

Zur Bestimmung der Aktivität in Internationalen Einheiten (I.E.) wird der chromogene Test gemäß Europäischem Arzneibuch verwendet.

Die spezifische Aktivität von Jivi beträgt etwa 10000 I.E./mg Protein.

Der Wirkstoff Damoctocog alfa pegol ist ein spezifisch PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII mit deletierter B-Domäne. Er wird in einer Baby-Hamster-Nierenzelllinie (BHK) hergestellt und weist einen 60 kDa großen, verzweigten Polyethylenglykol (PEG)-Anteil, bestehend aus zwei

30 kDa großen PEG-Anteilen, auf. Die Molekülmasse des Proteins beträgt ca. 234 kDa.

Jivi wird ohne Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs während des Zellkulturprozesses, der Aufreinigung, PEGylierung oder endgültigen Formulierung hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: fest, weiß bis leicht gelblich.
 Lösungsmittel: klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist.

Überwachung der Therapie

Während der Behandlung wird eine geeignete Bestimmung der Faktor VIII-Spiegel empfohlen, um das Erreichen adäquater Faktor VIII-Spiegel zu bestätigen. Das Ansprechen einzelner Patienten auf Faktor VIII kann unterschiedlich sein und zu verschiedenen Halbwertszeiten und Recovery-Werten führen. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei übergewichtigen Patienten angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungstests (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Wenn zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben der Patienten ein *In-vitro*-Assay basierend auf der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT) im Einstufen-Gerinnungstest verwendet wird, kann die resultierende Faktor VIII-Aktivität im Plasma signifikant von dem verwendeten aPTT-Reagenz und dem verwendeten Referenzstandard beeinflusst werden, was eine Über- oder Unterschätzung der Faktor VIII-Aktivität zur Folge haben kann. Es können zudem signifikante Abweichungen zwischen den Ergebnissen eines mit spezifischen Reagenzien durchgeführten aPTT-basierten Einstufen-Gerinnungstests und dem chromogenen Test auftreten. Dies ist bei der Überwachung der Faktor VIII-Aktivität von Jivi bei einem Wechsel des Labors und/oder verwendeter Testreagenzien von großer Wichtigkeit. Dies gilt auch für modifizierte, lang wirksame Faktor VIII-Produkte. Labore sollten ihre Methoden einer Genauigkeitsprüfung unterziehen, bevor sie die Aktivität von Jivi bestimmen. Eine Feldstudie deutet darauf hin, dass die Faktor VIII-Aktivität von Jivi im Plasma entweder mit Hilfe eines validierten chromogenen Tests oder eines Einstufen-Gerinnungstests mit spezifischen Reagenzien bestimmt werden kann.

Bei Jivi können mit einigen Silica-basierten Einstufen-Gerinnungstests (z. B. APTT-SP, STA-PTT) zu geringe Werte für die Faktor VIII-Aktivität von Jivi in Plasmaproben bestimmt werden, während einige Reagenzien wie z. B. solche mit Kaolin-basierten Aktivatoren möglicherweise zu hohe Werte ergeben.

Die klinische Wirkung von Faktor VIII ist der wichtigste Aspekt bei der Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung. Möglicherweise ist eine Anpassung der individuellen Dosierung beim Patienten erforderlich, um zufriedenstellende klinische Ergebnisse zu erzielen. Falls die berechnete Dosis nicht zu den erwarteten Faktor VIII-Spiegeln führt oder Blutungen nicht durch die Verabreichung der berechneten Dosis gestillt werden können, sollten Inhibitoren von Faktor VIII im Blutkreislauf oder Anti-PEG-Antikörper in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Faktor VIII-Einheiten wird in I.E. angegeben, basierend auf dem aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder vorzugsweise in I.E. (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine I.E. der Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalem menschlichem Plasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5–2,5 %, bezogen auf den Normalwert, anhebt.

Die erforderliche Dosis von Jivi wird mit folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) × Kehrwert der beobachteten Recovery (d. h. 0,5 bei einer Recovery von 2,0 %).

Die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der erforderlichen klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte für die Aktivität im Plasma (in % der Norm) fallen. Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Prophylaxe

Alle Behandlungsentscheidungen zur Bestimmung geeigneter prophylaktischer Behandlungsschemata sollten sich nach der



Tabelle 1: Richtwerte für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen bei Jugendlichen und Erwachsenen

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Behandlungsdauer (Tage)
<u>Blutungen</u> Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskel- blutungen, Blutungen im Mundbereich	20–40	Injektion alle 24 bis 48 Stunden wiederholen, mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung gestillt bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenk- blutungen, Muskelblu- tungen oder Hämatome	30–60	Injektion alle 24 bis 48 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und akute Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patienten außer Gefahr ist.
<u>Chirurgische Eingriffe</u> Kleinere Eingriffe einschließlich Zahn- extraktionen	30–60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30–60 % (I.E./dl) aufrechterhalten.

klinischen Situation des jeweiligen Patienten und dem Ansprechen auf die Behandlung richten.

Die Dosis zur Prophylaxe beträgt 45–60 I.E./kg alle 5 Tage. In Abhängigkeit von den klinischen Merkmalen des Patienten kann die Dosis auch 60 I.E./kg alle 7 Tage oder 30–40 I.E./kg zweimal wöchentlich betragen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Bei übergewichtigen Patienten sollte die maximale Dosis zur Prophylaxe pro Injektion ca. 6000 I.E. nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Jivi darf bei zuvor unbehandelten Patienten und bei Patienten in einem Alter unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Jugendliche

Die Dosierung bei der Bedarfsbehandlung und Prophylaxe von jugendlichen Patienten entspricht der bei erwachsenen Patienten.

Ältere Patienten

Die Erfahrungen bei Patienten ab 65 Jahren sind begrenzt.

Art der Anwendung

Jivi ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Jivi sollte über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten, je nach Gesamtvolumen, intravenös injiziert werden. Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2,5 ml/Minute).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produktes dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Jivi auftreten. Das Arzneimittel kann Spuren von Maus- und Hamsterproteinen enthalten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch durch Antikörper gegen PEG bedingt sein (siehe Absatz Immunantwort auf PEG). Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren. Die Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen. Gegebenenfalls ist eine symptomatische Behandlung der Überempfindlichkeit einzuleiten. Bei Anaphylaxie oder Schock sind die aktuellen medizinischen Behandlungsstandards zu befolgen.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung

von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels modifizierten Bethesda-Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, besteht allerdings lebenslang fort, wobei dies aber selten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 50 Expositionstagen bilden.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden.

Wenn der erwartete Faktor VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor VIII-Inhibitoren hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Immunantwort auf PEG

Eine klinische Immunantwort in Verbindung mit Antikörpern gegen PEG, die sich in Symptomen einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion und/oder einem Verlust der Arzneimittelwirksamkeit zeigte, wurde überwiegend in den ersten 4 Expositionstagen beobachtet. Niedrige Faktor VIII-Spiegel nach der Injektion ohne nachweisbare Faktor VIII-Inhibitoren deuten darauf hin, dass der Verlust der Arzneimittelwirksamkeit wahrscheinlich durch Anti-PEG-Antikörper verursacht wurde. In diesen Fällen sollte Jivi abgesetzt und die Patienten auf ein zuvor wirksames Faktor VIII-Produkt umgestellt werden.

Mit zunehmendem Alter wurde eine signifikante Abnahme des Risikos einer Immunantwort auf PEG beobachtet. Diese Wirkung könnte mit einer entwicklungsbedingten Veränderung des Immunsystems zusammenhängen, und auch wenn das Festlegen einer eindeutigen Altersgrenze für die Risikoänderung schwierig ist, tritt dieses Phänomen hauptsächlich bei jungen Kindern mit Hämophilie auf.

Die Bedeutung eines möglichen Risikos für betroffene Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion gegen PEGylierte Proteine ist nicht bekannt. Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass der Titer der IgM-Antikörper gegen PEG bei den Betroffenen nach dem Absetzen von Jivi abnahm und die Antikörper nach einiger Zeit nicht mehr

nachweisbar waren. Eine Kreuzreaktivität der IgM-Antikörper gegen PEG mit anderen, nicht modifizierten Faktor VIII-Produkten wurde nicht beobachtet. Alle Patienten konnten mit ihren früher verwendeten Faktor VIII-Produkten erfolgreich behandelt werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von ZVK-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und ZVK-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Jugendliche.

Jivi darf bei Patienten unter 12 Jahren und bei zuvor unbehandelten Patienten nicht angewendet werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von Produkten mit humanem Gerinnungsfaktor VIII (rDNS) und anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor VIII wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Fertilität

Nach wiederholter Gabe von Jivi an Ratten und Kaninchen in Studien zur systemischen Toxizität wurden keine behandlungsbedingten Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkung auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jivi hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (die Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen können) beobachtet, die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Jivi, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Beim Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten waren Kopfschmerzen, Husten und Fieber.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Jivi wurde in drei zulassungsrelevanten Studien der Phasen I und III (PROTECT VIII) mit insgesamt 221 Patienten untersucht. Die mediane Zeit für die Teilnahme der 148 Patienten ab 12 Jahren an der Studie betrug 713 Tage. Die Gesamtanzahl an Expositionstagen betrug 18.432 mit einem Median von 131 Expositionstagen (Bereich: 1 bis 309) pro Patient. Die mediane Zeit für die Teilnahme von pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren an der Studie betrug 237 Tage mit einer Gesamtanzahl von 3.219 Expositionstagen

und einem Median von 53 Expositionstagen (Bereich 1–68) pro Patient.

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Konvention beurteilt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Die Immunogenität wurde in klinischen Studien mit Jivi bei 159 (einschließlich chirurgischer Patienten) vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (FVIII:C < 1 %) und zuvor mindestens 150 Expositionstagen untersucht. Die mediane Zeit für die Teilnahme an der Studie betrug 713 Tage mit einem Median von 131 Expositionstagen (Bereich: 1 bis 309 Tage).

Faktor VIII-Inhibitoren

Es traten keine neuen oder bestätigten Fälle von Inhibitoren gegen Faktor VIII auf. Von einem erwachsenen Patienten wurde nach einer Operation ein einziges unbestätigtes positives Ergebnis eines niedrigtitrigen Faktor VIII-Inhibitors (1,7 B.E./ml) berichtet.

Anti-PEG-Antikörper

Bei einem Patienten wurde eine immunogene Aktivität gegen PEG beobachtet, die sich in der Bildung spezifischer IgM-Antikörper gegen PEG zeigte. Die Immunantwort ging mit einer klinischen Überempfindlichkeitsreaktion nach 4 Injektionen von Jivi einher. Die Antikörper gegen PEG waren nach Absetzen von Jivi nicht mehr nachweisbar.

Tabelle 2: Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien

MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor VIII-Inhibition	Gelegentlich (vorbehandelte Patienten)*
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Häufig
	Dysgeusie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem***, Ausschlag****	Häufig
	Pruritus	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle**, Fieber	Häufig

* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen Faktor VIII-Produkten, inkl. Patienten mit schwerer Hämophilie A.

** einschließlich Pruritus an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle und Pruritus an der Gefäßpunkionsstelle

*** einschließlich Erythem und Erythema multiforme

**** einschließlich Ausschlag und papulöser Ausschlag

Kinder und Jugendliche

In abgeschlossenen klinischen Studien mit 73 vorbehandelten pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren (44 vorbehandelte Patienten unter 6 Jahren, 29 vorbehandelte Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren) wurden bei Kindern unter 6 Jahren Nebenwirkungen aufgrund einer Immunantwort gegen PEG beobachtet. Bei 10 der 44 Patienten (23 %) in der Altersgruppe unter 6 Jahren wurde ein Verlust der Arzneimittelwirksamkeit aufgrund neutralisierender Antikörper gegen PEG in den ersten 4 Expositionstagen beobachtet. Bei 3 der 44 Patienten (7 %) war der Verlust der Arzneimittelwirksamkeit mit Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Auslöser oder Prädiktoren einer Immunantwort gegen PEG konnten nicht identifiziert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien gab es einen Fall einer Überdosierung. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika; Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02.

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII infundiert, so bindet dieser an den im Patienten vorhandenen von-Willebrand-Faktor. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für den aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und führt so zur Bildung eines Gerinnsels. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung, aufgrund erniedrigter oder fehlender Faktor VIII:C-Spiegel. Als Folge treten entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen auf. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung ermöglicht wird.

Damococog alfa pegol ist eine PEGylierte Form von rFVIII. Die spezifische PEGylierung vermindert die Clearance von Fak-

tor VIII, was zu einer verlängerten Halbwertszeit führt, während die normalen Funktionen des rFVIII-Moleküls ohne B-Domäne beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2). Damococog alfa pegol enthält keinen von-Willebrand-Faktor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien

Insgesamt wurden 232 vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A im klinischen Studienprogramm, das aus einer Phase-I-Studie und zwei Phase-II/III-Studien bestand, behandelt. 159 Patienten waren mindestens 12 Jahre alt.

Phase II/III:

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Jivi bei der Bedarfsbehandlung, Prophylaxe mit drei Behandlungsschemata (zweimal pro Woche 30–40 I.E./kg, alle 5 Tage 45–60 I.E./kg und alle 7 Tage 60 I.E./kg) und Hämostase bei größeren chirurgischen Eingriffen wurden in einer multinationalen, offenen, nicht kontrollierten, teilrandomisierten Studie untersucht, die gemäß dem vereinbarten pädiatrischen Prüfplan durchgeführt wurde. In einer Verlängerungsstudie wurden Patienten eingeschlossen, die die Hauptstudie abgeschlossen hatten. Primärer Wirksamkeitsparameter war die annualisierte Blutungsrate (ABR).

134 männliche vorbehandelte Patienten (einschließlich 13 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren) erhielten über einen Zeitraum von 36 Wochen mindestens eine Injektion von Jivi zur Prophylaxe (n = 114) oder als Bedarfsbehandlung (n = 20). Insgesamt 121 Patienten wurden während der Verlängerung der Studie behandelt, wobei die mediane Dauer 464 Tage betrug. Im chirurgischen Teil wurde die Hämostase bei 20 größeren chirurgischen Eingriffen an 17 Patienten untersucht.

Phase III (Kinder und Jugendliche):

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Jivi bei drei prophylaktischen Behandlungsschemata (zweimal wöchentlich, alle 5 und alle 7 Tage) sowie die Behandlung von Durchbruchblutungen wurden in einer multinationalen, nicht kontrollierten, offenen Studie mit 73 pädiatrischen Patienten (unter 12 Jahren) über einen Zeitraum von 50 Expositionstagen und mindestens 6 Monaten untersucht. Diese Studie wurde gemäß dem vereinbarten pädiatrischen Prüfplan durchgeführt. 61 (83,6 %) Patienten schlossen die Hauptstudie ab und 59 Patienten nahmen an der optionalen Verlängerungsstudie teil.

Prophylaktische Behandlung von Patienten ab 12 Jahren

Während der Hauptstudie erhielten Patienten Jivi entweder prophylaktisch zweimal wöchentlich (n = 24) oder nach Randomisierung alle 5 Tage (n = 43) oder alle 7 Tage (n = 43) oder im Rahmen einer Bedarfsbehandlung (n = 20). 99 von 110 Patienten (90 %) verblieben in dem ihnen zugewiesenen Behandlungsschema. Elf Patienten in dem Arm mit einer Jivi-Gabe alle 7 Tage, steigerten die Injektionshäufigkeit. Die bei allen prophylaktischen Behandlungsschemata verabreichte mediane Dosis betrug 46,9 I.E./kg/Injektion. Die mediane (Q1; Q3)

annualisierte Blutungsrate im Prophylaxe-Arm betrug 2,09 (0,0; 6,1) für alle Blutungen und 0,0 (0,0; 4,2) für spontane Blutungen im Vergleich zu 23,4 (18; 37) für die Gesamtzahl an Blutungen in der Bedarfsbehandlungsgruppe. Bei 42 der 110 Patienten im Arm mit prophylaktischer Behandlung (38,2 %) kam es zu keiner Blutungsperiode.

Während der Verlängerungsstudie wurden 24 Patienten zweimal wöchentlich, 37 Patienten alle 5 Tage und 29 Patienten alle 7 Tage behandelt, wobei 17 Patienten das Behandlungsschema wechselten. Die mediane Dosis im Prophylaxe-Arm betrug 47,7 I.E./kg. Insgesamt betrug die mediane (Q1; Q3) annualisierte Gesamtblutungsrate 1,17 (0,0; 4,3) bzw. 0,6 (0,0; 3,2) für spontane Blutungen in den kombinierten Prophylaxe-Gruppen, während die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlungsgruppe 33,0 betrug.

Es ist zu beachten, dass die annualisierte Blutungsrate zwischen verschiedenen Faktor-Konzentrationen und verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

Behandlung von Blutungen

Von den während der Hauptstudie mit Jivi behandelten 702 Blutungsereignissen wurden 636 (90,6 %) mit 1 oder 2 Injektionen behandelt, wobei bei 81,1 % 1 Injektion benötigt wurde. Die mediane (Bereich) Dosis pro Injektion betrug 31,7 (14; 62) I.E./kg. Von den während der Verlängerungsstudie mit Jivi behandelten 942 Blutungen konnten 92,3 % mit 1 oder 2 Injektionen kontrolliert werden, wobei bei 83 % 1 Injektion benötigt wurde. Die mediane (Bereich) Dosis pro Injektion betrug 37,3 (18; 66) I.E./kg.

Perioperative Behandlung

Insgesamt 20 größere chirurgische Eingriffe wurden an 17 Patienten durchgeführt und beurteilt. Die mediane Gesamtdosis bei den größeren Eingriffen betrug 219 I.E./kg (Bereich: 50–1.500 I.E./kg, einschließlich der postoperativen Phase von bis zu 3 Wochen). Die perioperative hämostatische Wirksamkeit wurde bei allen größeren Eingriffen als gut oder ausgezeichnet beurteilt. Außerdem wurden bei 19 Patienten 34 kleinere Eingriffe vorgenommen. Die Hämostase wurde in allen vorliegenden Fällen als gut oder ausgezeichnet beurteilt.

Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren

Jivi darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden (für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

In der Phase-III-Studie erhielten insgesamt 73 vorbehandelte pädiatrische Patienten (44 Patienten unter 6 Jahre und 29 Patienten 6 bis unter 12 Jahre) zweimal wöchentlich, alle 5 Tage oder alle 7 Tage eine prophylaktische Behandlung. Bei 53 Patienten, die die Hauptstudie abschlossen, betrug die mediane (Q1; Q3) annualisierte Blutungsrate 2,87 (1,1; 6,1) und die spontane annualisierte Blutungsrate 0,0 (0,0; 2,6). Bei der Behandlung von Blutungen konnten 84,4 % der Blutungen mit 1 Injektion und 91,9 % der Blutungen mit 1 oder 2 Injektionen gestoppt werden.

11 Patienten in der Altersgruppe unter 6 Jahren beendeten aufgrund einer Im-



munantwort gegen PEG in Verbindung mit einem Verlust der Wirksamkeit und/oder einer Überempfindlichkeitsreaktion in den ersten vier Expositionstagen die Studie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Jivi wurde in einer Phase-I-Crossover-Studie mit der von Faktor VIII verglichen. Die Pharmakokinetik wurde auch in der Phase-II/III-Studie bei 22 Patienten (mindestens 12 Jahre alt) untersucht, bei 16 dieser Patienten zusätzlich nach einer 6-monatigen prophylaktischen Behandlung.

Die pharmakokinetischen Daten (gemäß chromogenem Test) deuteten darauf hin, dass Jivi eine verminderte Clearance (CL) aufweist, was zu einer 1,4-fach längeren terminalen Halbwertszeit führt und in einer dosisnormalisierten AUC resultiert, die um das 1,4-Fache größer ist als beim Faktor VIII-Vergleichsprodukt. Zwischen den Dosen von 25 und 60 I.E./kg wurden dosisproportionale Anstiege beobachtet, was auf eine Dosislinearität zwischen 25 I.E./kg und 60 I.E./kg hindeutet.

In Tabelle 3 sind die pharmakokinetischen Parameter nach einer Einzeldosis von 60 I.E./kg aus der Phase-II/III-Studie zusammengefasst, in der die Pharmakokinetik bei 22 Patienten untersucht wurde. Wiederholte Pharmakokinetik-Messungen zeigten keine relevanten Änderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften nach einer Langzeitbehandlung.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter (geometrischer Mittelwert [%CV] und arithmetischer Mittelwert [± SD]) von Jivi nach einer Einzeldosis von 60 I.E./kg gemäß chromogenem Test

Parameter (Einheiten)	Jivi Patienten ab 12 Jahre n = 22
AUC (I.E.*h/dl)	3710 (33,8) 3900 ± 1280
AUC, norm (h*kg/dl)	62,5 (33,7) 65,7 ± 21,4
C _{max} (I.E./dl)	163 (14,7) 164 ± 23,8
t _{1/2} (h)	17,1 (27,1) 17,6 ± 4,26
MRT _{IV} (h)	24,4 (27,5) 25,2 ± 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: Fläche unter der Kurve (*Area under the curve*); AUC norm: Dosis-normalisierte AUC; C_{max}: maximale Wirkstoffkonzentration; t_{1/2}: terminale Halbwertszeit; MRT_{IV}: mittlere Verweildauer (*mean residence time*) nach einer i. v.-Verabreichung; V_{ss}: scheinbares Verteilungsvolumen im Steady-State; CL: Clearance

Bei 131 Patienten wurde zu verschiedenen Zeitpunkten die inkrementelle Recovery bestimmt. Die mediane (Q1; Q3) Recovery im chromogenen Test betrug 2,6 (2,3; 3,0).

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter (geometrischer Mittelwert [%CV]) gemäß eines populationsbasierten pharmakokinetischen Modells, bestimmt mithilfe des chromogenen Tests.

PK-Parameter (Einheit)	12 bis < 18 Jahre n = 12	≥ 18 Jahre n = 133	Gesamt (≥ 12 Jahre) n = 145
AUC (I.E. × 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 berechnet für eine Dosis von 60 I.E./kg

Auf der Grundlage aller verfügbaren Faktor VIII-Messungen (von eng beieinander liegenden Pharmakokinetik-Proben und allen Recovery-Proben) der 3 klinischen Studien wurde ein populationsbasiertes, pharmakokinetisches Modell erstellt, das die Berechnung pharmakokinetischer Parameter der Patienten in den verschiedenen Studien ermöglichte. Die nachfolgende Tabelle 4 fasst die gemäß dem populationsbasierten pharmakokinetischen Modell bestimmten pharmakokinetischen Parameter zusammen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Jivi wurde in Studien zur Pharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe sowie zur Toxizität bei juvenilen Tieren in Ratten und Kaninchen untersucht. In einer 6-monatigen Langzeitstudie zur chronischen Toxizität gab es keine Hinweise auf eine PEG-Akkumulation oder andere Wirkungen, die mit der Anwendung von Jivi in Zusammenhang standen. Zusätzlich wurden in zwei Tierarten 4-wöchige Studien zur Toxizität des PEG-Anteils von Jivi durchgeführt. Der PEG-Linker-Anteil wurde auch in einer Standardreihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Genotoxizitätsstudien untersucht, ohne dass ein genotoxisches Potenzial aufgezeigt wurde. Diese Studien ergaben keine Sicherheitsbedenken für den Menschen.

Einzeldosis-Studien bei Ratten mit radioaktiv markiertem PEG-Anteil ergaben keinen Hinweis auf eine Retention oder irreversible Bindung der Radioaktivität im Tierkörper. Insbesondere wurde keine Rest-radioaktivität im Gehirn nachgewiesen, was darauf hinweist, dass die radioaktiv markierte Verbindung die Blut-Hirn-Schranke nicht passierte. In Studien zur Verteilung und Ausscheidung bei Ratten wurden für den 60 kDa großen PEG-Anteil von Jivi eine weitreichende Verteilung und Elimination aus Organen und Geweben sowie eine Ausscheidung mit dem Urin (68,4% bis Tag 231 nach der Verabreichung) und den Fäzes (13,8% bis Tag 168 nach der Verabreichung) gezeigt.

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Jivi oder Studien zu den Auswirkungen von Jivi auf die Reproduktion durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Pulver
- Sucrose
- Histidin

- Glycin
- Natriumchlorid
- Calciumchlorid-Dihydrat
- Polysorbat 80
- Eisessig (zur Einstellung des pH-Werts)

- Lösungsmittel
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es sollten ausschließlich die in der Packung mitgelieferten Komponenten zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von Faktor VIII an inneren Oberflächen mancher Injektionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung bei Raumtemperatur für 3 Stunden gezeigt werden. Nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.

Die rekonstituierte Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 2 Jahren kann das Produkt (im Umkarton) über einen begrenzten Zeitraum von 6 Monaten bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Das Enddatum der 6-monatigen Aufbewahrungszeit bei einer Temperatur von bis zu 25°C sollte auf dem Umkarton vermerkt werden. Dieses Datum darf nicht nach dem auf dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatum liegen. Nach Ablauf dieser Frist darf das Arzneimittel nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss verwendet oder entsorgt werden.



Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packungseinheit Jivi enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10-ml-Durchstechflasche aus Typ 1 Klarglas mit grauem Brombutylstopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Spritze mit Zylinder aus Typ 1 Klarglas mit grauem Brombutylstopfen)
- einen Spritzenstempel
- einen Adapter für die Durchstechflasche (mit integriertem Filter)
- ein Venenpunktionsbesteck

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die Jivi beige packt ist.

Die Rekonstitution des Jivi-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter für die Durchstechflasche erfolgen. Das Arzneimittel muss unter aseptischen Bedingungen für die Injektion zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, darf diese Komponente nicht verwendet werden.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar und farblos und wird dann in die Spritze aufgezogen. Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen.

Vor der Anwendung muss das rekonstituierte Arzneimittel filtriert werden, um mögliche Partikel in der Lösung zu entfernen. Die Filtration erfolgt mithilfe des Adapters für die Durchstechflasche.

Jivi ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
 51368 Leverkusen
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

- EU/1/18/1324/001 – Jivi 250 I.E.
- EU/1/18/1324/002 – Jivi 500 I.E.
- EU/1/18/1324/003 – Jivi 1000 I.E.
- EU/1/18/1324/004 – Jivi 2000 I.E.
- EU/1/18/1324/005 – Jivi 3000 I.E.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
 51368 Leverkusen
 Tel.: (0214) 30-5 13 48
 Fax: (0214) 30-5 16 03
 E-Mail: medical-information@bayer.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt