

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jivi 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
Jivi 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Jivi 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Jivi 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Jivi 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jivi 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

Après reconstitution avec le solvant fourni, un mL de solution contient approximativement 100 UI (250 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain, damoctocog alfa pégol.

Jivi 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Après reconstitution avec le solvant fourni, un mL de solution contient approximativement 200 UI (500 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain, damoctocog alfa pégol.

Jivi 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Après reconstitution avec le solvant fourni, un mL de solution contient approximativement 400 UI (1000 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain, damoctocog alfa pégol.

Jivi 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Après reconstitution avec le solvant fourni, un mL de solution contient approximativement 800 UI (2000 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain, damoctocog alfa pégol.

Jivi 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Après reconstitution avec le solvant fourni, un mL de solution contient approximativement 1200 UI (3000 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain, damoctocog alfa pégol.

L'activité en unités internationales (UI) est déterminée à l'aide d'un test chromogène, selon la Pharmacopée Européenne.

L'activité spécifique de Jivi est d'environ 10 000 UI/mg de protéines.

La substance active, le damoctocog alfa pégol, est un facteur VIII de coagulation humain recombinant PEGylé délété du domaine B, produit sur des cellules de rein de hamster nouveau-né (cellules BHK). Il est conjugué sur un site spécifique à un fragment de polyéthylène glycol ramifié de 60 kDa (deux PEG de 30 kDa). La masse moléculaire de la protéine est d'environ 234 kDa.

Jivi est produit sans aucun ajout de protéines d'origine humaine ou animale au cours des processus de culture cellulaire, de purification, de PEGylation ou de formulation finale.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : solide, blanche à jaune pâle.
Solvant : solution incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII), à partir de 12 ans et préalablement traités.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être réalisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Surveillance du traitement

Pendant le traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié des taux de facteur VIII afin de confirmer que des taux adéquats de FVIII ont été atteints. La réponse au facteur VIII est susceptible de varier d'un patient à un autre, se manifestant par une demi-vie du produit et une récupération différentes. La dose, déterminée en fonction du poids corporel, peut nécessiter un ajustement chez les patients en surcharge pondérale. Dans le cas particulier d'une intervention chirurgicale majeure, le traitement de substitution nécessite une surveillance particulière avec contrôle de la coagulation (activité du facteur VIII plasmatique).

Lorsqu'une mesure du temps de céphaline activé (TCA) *in vitro* par un test chronométrique en un temps est réalisée pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats peuvent être affectés de manière significative par le type de réactif de TCA et le standard de référence utilisés lors du dosage, l'activité du facteur VIII pouvant être surestimée ou sous-estimée. Il est à noter qu'il peut exister des écarts significatifs entre les résultats de TCA obtenus avec un test chromogénique et ceux obtenus avec certains tests chronométrique en un temps selon le type de réactifs utilisés. Ce point est important lors de la surveillance de l'activité du facteur VIII de Jivi et en cas de changement de laboratoire et/ou de réactifs utilisés pour le dosage. Ceci s'applique également aux facteurs VIII modifiés à longue durée d'action.

Les laboratoires ayant l'intention de mesurer l'activité de Jivi doivent contrôler l'exactitude de leurs procédures. Une étude de terrain a montré que l'activité du facteur VIII de Jivi pouvait être mesurée avec précision dans le plasma en utilisant soit un dosage de substrat chromogène (SC) validé, soit un test chronométrique en un temps avec des réactifs spécifiques. Pour Jivi, certains tests en un temps à base de silice (APTT-SP, STA-PTT, par exemple) peuvent conduire à une sous-estimation de l'activité du facteur VIII de Jivi dans les échantillons de plasma ; avec certains réactifs, par exemple les activateurs à base de kaolin, il existe un risque de surestimation.

L'effet clinique du facteur VIII est l'élément le plus important pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie au cas par cas pour chaque patient afin d'atteindre des résultats cliniques satisfaisants. Si la dose calculée ne permet pas d'atteindre les taux de facteur VIII attendus ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration de la dose calculée, la présence d'un inhibiteur circulant du facteur VIII ou d'anticorps anti-PEG chez le patient doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), calculées par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit – de préférence – en UI (par rapport au Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une UI d'activité facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII repose sur le résultat empirique selon lequel 1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 % de l'activité normale.

La dose nécessaire de Jivi est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités à administrer = poids corporel (kg) × augmentation souhaitée en facteur VIII (% ou UI/dL) × l'inverse de la récupération observée (c.-à-d. 0,5 pour une récupération de 2,0 %).

La dose et la fréquence des injections doivent toujours être définies en fonction de l'efficacité clinique requise et adaptées au cas par cas.

Dans les différentes situations hémorragiques ci-dessous, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux d'activité plasmatique indiqué (en % de l'activité normale) pendant la durée mentionnée. Le tableau suivant peut être utilisé à titre indicatif pour définir la posologie au cours des épisodes hémorragiques et lors d'une chirurgie :

Tableau 1 : Indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et lors d'une chirurgie chez les adolescents et les adultes

Intensité de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dL)	Fréquence des injections (heures) / Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u> Début d'hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter l'injection toutes les 24 à 48 heures. Pendant au moins 1 jour, jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie, indiqué par la disparition de la douleur, ou jusqu'à cicatrisation
Hémarthrose, hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter l'injection toutes les 24 à 48 heures pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
<u>Pronostic vital engagé</u> Hémorragies	60 à 100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
<u>Chirurgie</u> Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation satisfaisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dL).

Prophylaxie

Toutes les décisions de traitement pour déterminer les schémas thérapeutiques prophylactiques appropriés doivent s'appuyer sur le jugement clinique en tenant compte des caractéristiques spécifiques du patient et de la réponse au traitement.

Pour le traitement prophylactique, la dose est de 45 à 60 UI/kg tous les 5 jours. Selon les caractéristiques cliniques du patient, la dose pourrait également être de 60 UI/kg tous les 7 jours ou 30 à 40 UI/kg deux fois par semaine (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Pour les patients en surpoids, la dose maximale par injection pour le traitement prophylactique ne doit pas dépasser 6 000 UI environ.

Populations particulières

Population pédiatrique

Jivi n'est pas indiqué chez les patients non préalablement traités ainsi que chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Adolescents

La posologie pour le traitement à la demande et le traitement prophylactique chez les patients adolescents est la même que chez l'adulte.

Population gériatrique

L'expérience chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée.

Mode d'administration

Jivi doit être administré par voie intraveineuse.

Jivi doit être injecté par voie intraveineuse sur une durée de 2 à 5 minutes selon le volume total. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse d'injection maximale : 2,5 mL/min).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réactions allergiques connues aux protéines de souris ou de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec Jivi. Le médicament peut contenir des traces de protéines de souris ou de hamster. Les réactions d'hypersensibilité peuvent également être liées aux anticorps dirigés contre le PEG (voir le paragraphe « Réponse immunitaire au polyéthylène glycol (PEG) »). Les patients doivent être informés que, si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, ils convient d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels que : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Un traitement symptomatique de l'hypersensibilité doit être instauré selon les besoins. En cas d'anaphylaxie ou de choc, un traitement selon les pratiques médicales en vigueur devra être mis en œuvre.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité du facteur VIII et sont mesurés en Unités Bethesda (UB) par mL de plasma par le test de Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition (JE) mais persiste tout au long de la vie, même s'il est peu fréquent. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 50 premiers jours d'exposition.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre d'inhibiteurs présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des concentrés de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse, par un suivi clinique et des tests biologiques appropriés, pour détecter l'apparition d'inhibiteurs.

Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un test de Bethesda modifié doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement par le facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Réponse immunitaire au polyéthylène glycol (PEG)

Une réponse immunitaire clinique associée à des anticorps anti-PEG, se manifestant par des symptômes d'hypersensibilité aiguë et/ou une perte d'effet du médicament, a été observée principalement dans les 4 premiers jours d'exposition. De faibles taux de FVIII après l'injection en l'absence d'inhibiteurs détectables du facteur VIII indiquent que la perte d'effet du médicament est probablement due à des anticorps anti-PEG ; dans ce cas, l'administration de Jivi doit être interrompue et les patients doivent repasser à un produit à base de facteur VIII ayant été efficace par le passé.

Une diminution significative du risque de réponse immunitaire au PEG a été observée avec l'âge. Cet effet pourrait être lié à une évolution de l'immunité au fil du développement et, bien qu'il soit difficile de définir un seuil d'âge précis à partir duquel ce risque change, il semble que ce phénomène survienne de façon prédominante chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie.

Les conséquences d'un risque potentiel pour les patients concernés par une réaction d'hypersensibilité aux protéines pégylées ne sont pas connues. Les données montrent que, chez les patients concernés, après arrêt du traitement par Jivi, le titre des anticorps IgM anti-PEG a diminué et les anticorps sont devenus indétectables au bout d'un certain temps. Aucune réactivité croisée entre les anticorps IgM anti-PEG et les autres produits à base de facteur VIII non modifiés n'a été observée. Tous les patients ont pu être traités avec succès avec les produits à base de facteur VIII qu'ils utilisaient auparavant.

Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement substitutif en facteur VIII peut augmenter le risque d'événements cardiovasculaires.

Complications liées au cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux adolescents. Jivi n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 12 ans et chez les patients non préalablement traités.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction des produits à base de facteur VIII de coagulation humain (ADNr) avec d'autres médicaments n'a été signalée jusqu'à présent.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec le facteur VIII. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse ou l'allaitement. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Fertilité

Lors des études de toxicité systémique en administration répétée réalisées avec Jivi chez le rat et le lapin, aucun effet lié au traitement n'a été observé sur les organes reproducteurs mâles (voir rubrique 5.3). Les effets sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Jivi n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (tels qu'un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piquûre au site d'injection, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec Jivi (voir rubrique 5.1). Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques chez les patients préalablement traités (PTPs) ont été les céphalées, la toux et la pyrexie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La population ayant servi à évaluer la sécurité dans les trois études pivots de phase I et III [PROTECT VIII] était constituée de 221 patients au total, 148 adultes/adolescents et 73 patients pédiatriques < 12 ans. Dans l'étude PROTECT VIII, 121 patients ont poursuivi l'étude d'extension avec une durée totale médiane de traitement de 3,9 ans [intervalle : 0,8 – 7,0].

Dans l'étude pédiatrique, 59/73 patients < 12 ans ont poursuivi l'étude d'extension. La durée totale médiane (intervalle) de l'étude (étude principale + extension) était de 5,8 ans (1,0-6,6) avec une médiane de 430 jours d'exposition par sujet (intervalle 98-671), 39 sujets ont été traités pendant \geq 5 ans.

Le nombre médian de jours d'exposition à Jivi par patient était de 237 (min-max : 1-698) pour tous les patients ayant participé aux études cliniques.

Au total dans les deux études, 75 patients ont été observés pour une durée de traitement supérieure à 5 ans.

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préférentiels). Les fréquences ont été estimées d'après la convention

suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables au cours des études cliniques

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PTPs) ^a
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
Affections psychiatriques	Insomnies	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées, vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème ^c , éruption cutanée ^d	Fréquent
	Prurit	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ^b , pyrexie	Fréquent

^a La fréquence a été déterminée d'après des études sur les produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PTPs = patients préalablement traités.

^b dont prurit au site d'injection, éruption cutanée au site d'injection et prurit au site de ponction veineuse

^c dont érythème et érythème polymorphe

^d dont éruption et éruption papuleuse

Il n'y a pas eu de changements dans le profil de sécurité au cours des études d'extension : PROTECT VIII et pédiatrique.

Description de certains effets indésirables

Immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée au cours des études cliniques réalisées avec Jivi chez 159 patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII : C < 1 %) préalablement traités pendant au moins 150 jours d'exposition, adolescents (âgés de 12 ans et plus) et adultes, y compris des patients avec chirurgie.

Inhibiteurs du facteur VIII

Aucun cas d'inhibiteur *de novo* ou d'inhibiteur confirmé dirigés contre le facteur VIII n'a été observé. Dans un cas unique non confirmé, un faible titre d'inhibiteur du facteur VIII (1,7 UB/mL) a été rapporté chez un patient adulte subissant une intervention chirurgicale.

Anticorps anti-PEG

Une réponse immune dirigée contre le PEG avec apparition d'anticorps IgM anti-PEG spécifiques a été observée chez un patient. La réponse immunitaire s'est accompagnée d'une réaction

d'hypersensibilité clinique après 4 injections de Jivi. Les anticorps anti-PEG ont disparu après l'arrêt de Jivi.

Aucune réponse immunitaire clinique au PEG entraînant une perte d'efficacité du médicament ou une hypersensibilité n'a été observée depuis le 5^{ème} jour d'exposition jusqu'à la fin des études d'extension.

Population pédiatrique

Au cours des études cliniques réalisées chez 73 PTPs pédiatriques âgés de moins de 12 ans (44 PTPs âgés de moins de 6 ans, 29 PTPs âgés de 6 à moins de 12 ans), des effets indésirables dus à une réponse immunitaire au PEG ont été observés chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Chez 10 des 44 patients (23%) de ce groupe d'âge, une perte d'effet du médicament a été observée pendant les 4 premiers jours, liée à la présence d'anticorps neutralisants anti-PEG. Chez 3 des 44 patients (7%), la perte d'effet du médicament a été associée à des réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4). Aucun facteur déclenchant ou prédictif de la réponse immunitaire au PEG n'a pu être identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage s'est produit au cours des études cliniques. Aucun événement indésirable n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques : facteur VIII de coagulation, code ATC : B02BD02.

Mécanisme d'action

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand constituent un complexe de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient atteint d'hémophilie, le facteur VIII se lie au facteur von Willebrand du patient. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe, due à une diminution du taux de facteur VIII:C ou à son absence, ce qui provoque des hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément soit à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce à la thérapie substitutive, les taux plasmatiques en facteur VIII sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique.

Le damoctocog alfa pégol est une forme PEGylée du rFVIII. La PEGylation d'un site spécifique permet de réduire la clairance du facteur VIII, ce qui lui confère donc une demi-vie prolongée, tout en préservant les fonctions normales de la molécule de rFVIII déléetée du domaine B (voir rubrique 5.2). Le damoctocog alfa pégol ne contient pas de facteur von Willebrand.

Efficacité et sécurité cliniques

Études cliniques

Au total, 232 patients atteints d'hémophilie A sévère et préalablement traités ont été exposés au médicament dans le cadre du programme d'études cliniques, qui comprenait une étude de phase I et deux études de phase II/III. Cent cinquante-neuf (159) patients étaient âgés de 12 ans et plus.

Phase II/III

(PROTECT VIII) : Une étude internationale, en ouvert, non contrôlée et partiellement randomisée, a été menée pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de Jivi utilisé en traitement à la demande, et en prophylaxie avec trois posologies différentes (30-40 UI/kg deux fois par semaine, 45-60 UI/kg tous les 5 jours et 60 UI/kg tous les 7 jours), ainsi que l'hémostase au cours d'interventions chirurgicales majeures. Cette étude a été conduite conformément au Plan d'investigation pédiatrique approuvé. Les patients étant allés au terme de l'étude principale avaient la possibilité d'être inclus dans une étude d'extension. Le critère principal d'efficacité était le taux annualisé de saignements (TAS).

Cent trente-quatre PTPs de sexe masculin (dont 13 patients âgés de 12 à 17 ans) ont reçu au moins une injection de Jivi comme traitement prophylactique (n = 114) ou à la demande (n = 20) sur une période de 36 semaines. Au total, 121 patients ont reçu le traitement dans le cadre de l'étude d'extension : 107 patients ont reçu une prophylaxie et 14 patients un traitement à la demande. Trente-six patients ont reçu un traitement prophylactique pendant une période allant de > 5 ans à 7,0 ans. La durée médiane totale (intervalle) dans l'étude était de 3,9 ans (0,8 – 7,0 ans) pour l'ensemble des 121 patients. L'hémostase au cours de 20 interventions chirurgicales majeures chez 17 patients a été évaluée dans la partie de l'étude dédiée à la chirurgie.

Phase III

(Etude pédiatrique) : La pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de Jivi utilisé pour la prophylaxie avec trois posologies différentes (deux fois par semaine, tous les 5 jours et tous les 7 jours) et pour le traitement des épisodes hémorragiques ont été évaluées au cours d'une étude internationale, non contrôlée, en ouvert, menée chez 73 patients pédiatriques (âgés de moins de 12 ans) sur une période de 50 JE et pendant un minimum de 6 mois. Cette étude a été conduite conformément au Plan d'investigation pédiatrique approuvé. Soixante et un patients (83,6 %) sont allés au terme de l'étude principale et 59 patients ont ensuite participé à l'étude d'extension optionnelle avec une durée médiane totale dans l'étude de 5,8 ans (intervalle : 1,0 à 6,6 ans).

Traitement prophylactique chez les patients âgés de 12 ans et plus

Au cours de l'étude principale, les patients ont reçu une prophylaxie 2x/semaine (n = 24) ou ont été randomisés en vue de recevoir le traitement tous les 5 jours (n = 43) ou tous les 7 jours (n = 43), ou ont reçu le traitement par Jivi à la demande (n = 20). Quarante-deux des 110 patients (90 %) ont poursuivi le traitement qui leur avait été assigné. La fréquence d'administration a été augmentée chez onze des patients dans le groupe traité tous les 7 jours. La dose médiane, pour l'ensemble des schémas prophylactiques a été de 46,9 UI/kg/injection. Le TAS médian (Q1 ; Q3) au cours de la prophylaxie a été de 2,09 (0,0 ; 6,1) pour l'ensemble des saignements et de 0,0 (0,0 ; 4,2) pour les saignements spontanés, contre 23,4 (18 ; 37) pour l'ensemble des saignements dans le groupe traité à la demande. Aucun épisode hémorragique n'a été observé chez 42 des 110 patients dans les groupes sous prophylaxie (38,2 %).

Au cours de l'étude d'extension (durée médiane de 3,2 ans, intervalle de 0,1 – 6,3 ans), 23 patients ont été traités 2x/semaine, 33 patients tous les 5 jours, 23 patients tous les 7 jours pendant toute la durée de l'étude d'extension et 28 patients ont changé de schéma thérapeutique. La dose médiane en prophylaxie a été de 47,8 UI/kg. Le TAS médian global (Q1 ; Q3) a été de 1,49 (0,4 ; 4,8) et de 0,75 (0,0 ; 2,9) pour les saignements spontanés dans l'ensemble des groupes de traitement prophylactique et le TAS total a été de 34,1 dans le groupe traité à la demande. Il est à noter que le TAS ne peut pas être comparé entre différents concentrés de facteur et entre différentes études cliniques.

Traitement des saignements

Sur les 702 événements hémorragiques traités par Jivi au cours de l'étude principale, 636 (90,6 %) ont été traités par 1 ou 2 injection(s), dont 81,1 % par 1 injection. La dose médiane (intervalle) par injection a été de 31,7 (14 ; 62) UI/kg. Au cours de l'étude extension, 1902 saignements ont été traités par Jivi et 94,0 % ont été contrôlés par 1 ou 2 injection(s), dont 84,9 % par 1 injection. La dose médiane (intervalle) a été de 37,9 (15 ; 64) UI/kg/injection.

Prise en charge péri-opératoire

Au total, 20 interventions chirurgicales majeures ont été réalisées et évaluées chez 17 patients. La dose totale médiane utilisée lors des interventions chirurgicales majeures a été de 219 UI/kg (intervalle : 50 à 1 500 UI/kg, en incluant une période postopératoire allant jusqu'à 3 semaines). L'efficacité hémostatique péri-opératoire a été jugée bonne ou excellente lors de toutes les interventions chirurgicales majeures.

Par ailleurs, 34 interventions chirurgicales mineures ont été réalisées chez 19 patients. L'hémostase a été jugée bonne ou excellente pour tous les cas disponibles.

Population pédiatrique (< 12 ans)

L'utilisation de Jivi chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'est pas indiquée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Au total, 73 patients pédiatriques préalablement traités (44 patients âgés de moins de 6 ans et 29 patients âgés de 6 à moins de 12 ans) ont reçu un traitement prophylactique deux fois par semaine, tous les 5 jours ou tous les 7 jours au cours de l'étude de phase III. Chez les 53 patients qui sont allés au terme de l'étude principale, le taux annualisé de saignements médian (Q1 ; Q3) a été de 2,87 (1,1 ; 6,1) et le TAS pour les saignements spontanés a été de 0,0 (0,0 ; 2,6). S'agissant du traitement des saignements, 84,4 % des saignements ont été résolus avec 1 injection et 91,9 % avec 1 ou 2 injection(s).

Dans le groupe d'âge < 6 ans, 11 patients ont abandonné en raison d'une réponse immunitaire au PEG associée à une perte d'efficacité et/ou une réaction d'hypersensibilité au cours des quatre premiers jours d'exposition.

Pour 59 patients qui ont poursuivi l'étude d'extension, le TAS médian global (Q1 ; Q3) pendant la période d'extension était de 1,64 (0,5 ; 3,1). Pour 30 patients \geq 12 ans à la fin de l'étude d'extension, le TAS médian (Q1 ; Q3) était de 1,76 (0,5 ; 3,3).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de Jivi a été comparée à celle du facteur VIII au cours d'une étude croisée de phase I. La PK a également été évaluée chez 22 patients (âgés de 12 ans et plus) et chez 16 de ces patients après 6 mois de traitement prophylactique dans le cadre de l'étude de phase II/III.

Les données PK (basées sur le dosage chromogénique) ont indiqué que Jivi présente une clairance (CL) réduite, donnant lieu à une demi-vie terminale 1,4 fois plus longue et à une aire sous la courbe (ASC) normalisée selon la dose 1,4 fois plus importante par comparaison avec le facteur VIII comparateur. Des augmentations proportionnelles à la dose ont été observées entre les doses de 25 et 60 UI/kg, ce qui indique une linéarité en fonction de la dose entre 25 UI/kg et 60 UI/kg.

Le tableau 3 résume les paramètres PK évalués après une dose unique de 60 UI/kg dans l'étude de phase II/III, au cours de laquelle la PK a été évaluée chez 22 patients. Les mesures PK répétées n'ont pas révélé de modifications pertinentes des caractéristiques PK après un traitement à long terme.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [%CV] et moyenne arithmétique [\pm ET]) de Jivi après administration d'une dose unique de 60 UI/kg mesurés par dosage chromogénique

Paramètres (unités)	Jivi Patients âgés de 12 ans et plus N = 22
ASC (UI.h/dL)	3 710 (33,8) 3 900 \pm 1 280
ASC, norm. (h.kg/dL)	62,5 (33,7) 65,7 \pm 21,4
C _{max} (UI/dL)	163 (14,7) 164 \pm 23,8
t _{1/2} (h)	17,1 (27,1) 17,6 \pm 4,26
TRM _{IV} (h)	24,4 (27,5) 25,2 \pm 6,19
V _{éq} (dL/kg)	0,391 (16,3) 0,396 \pm 0,0631
CL (dL/h/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 \pm 0,00553

ASC : aire sous la courbe ; ASC, norm. : ASC normalisée selon la dose ; C_{max} : concentration maximale du médicament ; t_{1/2} : demi-vie terminale ; TRM_{IV} : temps de résidence moyen après une administration IV ; V_{éq} : volume de distribution apparent à l'état d'équilibre ; CL : clairance

La récupération incrémentielle a été déterminée chez l'ensemble des 131 patients à différents moments. La récupération médiane (Q1 ; Q3) a été de 2,6 (2,3 ; 3,0) d'après le dosage chromogénique.

Un modèle de PK de population a été développé sur la base de toutes les mesures du facteur VIII disponibles (issues de prélèvements PK multiples et de tous les échantillons d'analyse de la récupération) sur toute la durée des 3 études cliniques, permettant de calculer les paramètres PK pour les patients des différentes études. Les paramètres PK basés sur ce modèle de PK de population sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Paramètres PK (moyenne géométrique [%CV]) basés sur le modèle de PK de population à partir du dosage chromogénique.

Paramètre PK (unité)	12 à < 18 ans N = 12	≥ 18 ans N = 133	Total (≥ 12 ans) N = 145
ASC (UI.h/dL)*	3 341 (34,2)	4 052 (31,1)	3 997 (31,6)
ASC, 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 _{éq} (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)

* ASC calculée pour une dose de 60 UI/kg

5.3 Données de sécurité préclinique

Jivi a été évalué dans le cadre d'études de pharmacologie, à dose unique et en administration répétée, ainsi que lors d'études de toxicologie juvénile chez le rat et le lapin. Dans une étude de toxicologie chronique à long terme, sur 6 mois, aucun signe d'accumulation du PEG ou autre effet lié à l'administration de Jivi n'a été observé. Par ailleurs, des études de toxicologie sur 4 semaines ont été menées chez deux espèces avec le fragment PEG de Jivi. Le fragment de liaison du PEG a également été testé dans le cadre d'une série d'études standard de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*, qui n'ont pas révélé de potentiel génotoxique. Ces études n'ont révélé aucun problème de sécurité pour l'homme.

Les études à dose unique effectuées chez le rat avec le fragment PEG radio-marqué ont montré qu'il n'existait aucun signe d'une rétention ou d'une fixation irréversible de la radioactivité dans le corps des animaux. Plus spécifiquement, aucune radioactivité résiduelle n'a été détectée dans le cerveau, ce qui indique que le composé radio-marqué n'a pas traversé la barrière hémato-encéphalique. Les études sur la distribution et l'excrétion chez le rat ont montré que le fragment PEG de 60 kDa de Jivi était largement distribué et éliminé des organes et tissus et excrété dans les urines (68,4 % jusqu'au jour 231 après administration) et les selles (13,8 % jusqu'au jour 168 après administration).

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène de Jivi, ni aucune étude visant à déterminer les effets de Jivi sur la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose

Histidine

Glycine (E 640)

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium dihydraté (E 509)

Polysorbate 80 (E 433)

Acide acétique, glacial (pour ajustement du pH) (E 260)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits.

Seul le matériel fourni dans l'emballage doit être utilisé pour la reconstitution et l'injection car des échecs de traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII sur la surface interne de certains systèmes d'injection.

6.3 Durée de conservation

Flacon non-ouvert

2 ans.

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation après reconstitution a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante. Ne pas mettre au réfrigérateur après reconstitution.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Durant la période des 2 ans de conservation, le produit (lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur) peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C, et ceci pour une durée limitée à 6 mois. La date de fin des 6 mois de conservation à une température maximale de 25 °C doit être inscrite sur l'emballage du produit. Cette date ne doit jamais dépasser la date de péremption inscrite sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur mais doit être utilisé ou jeté.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte unitaire de Jivi contient :

- un flacon de poudre (flacon de 10 mL en verre transparent de type 1 avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle gris et un opercule en aluminium)
- une seringue préremplie contenant 2,5 mL de solvant (cylindre en verre transparent de type 1 avec bouchon en caoutchouc bromobutyle gris)
- un piston de seringue
- un adaptateur pour flacon (avec filtre intégré)
- un nécessaire de ponction veineuse

Présentations

- 1 boîte unitaire
- 1 conditionnement multiple contenant 30 boîtes unitaires

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

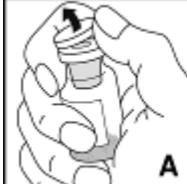
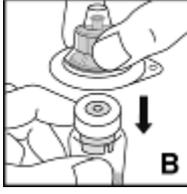
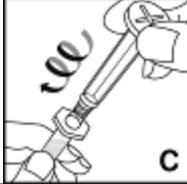
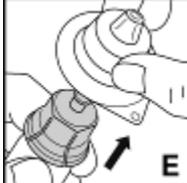
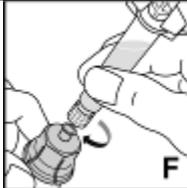
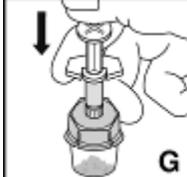
La poudre de Jivi doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 mL d'eau pour préparations injectables) dans la seringue préremplie et avec l'adaptateur pour flacon. Le médicament doit être préparé pour l'injection selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, il ne doit pas être utilisé. Après reconstitution la solution est limpide et incolore. Elle doit ensuite être ré-aspirée dans la seringue.

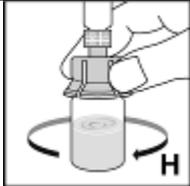
Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration.

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration est réalisée en utilisant l'adaptateur pour flacon.

Instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration de Jivi

Vous aurez besoin de tampons imprégnés d'alcool, de compresses, de sparadrap et d'un garrot. Ce matériel n'est pas fourni dans la boîte de Jivi.

1.	Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.	
2.	Tenez un flacon non ouvert et une seringue entre vos mains afin de les réchauffer jusqu'à atteindre une température confortable (ne pas dépasser 37°C).	
3.	Retirez la capsule protectrice du flacon (A). Essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon imprégné d'alcool puis laissez le bouchon sécher à l'air libre avant utilisation.	
4.	Placez le flacon de poudre sur une surface dure non glissante. Détachez la pellicule de papier couvrant l'emballage en plastique de l'adaptateur pour flacon. Ne retirez pas l'adaptateur de l'emballage en plastique. Tout en tenant l'emballage de l'adaptateur, placez-le sur le flacon de poudre et appuyez fermement vers le bas (B). L'adaptateur s'enclenchera sur le capuchon du flacon. Ne retirez pas l'emballage de l'adaptateur à ce stade.	
5.	Tenez la seringue préremplie de solvant en position verticale. Attrapez le piston comme indiqué sur l'illustration et fixez-le en le faisant tourner fermement dans le sens des aiguilles d'une montre au niveau du pas de vis de la seringue (C).	
6.	En tenant la seringue par le cylindre, décrochez le capuchon de l'extrémité inférieure (D). Ne touchez pas l'extrémité de la seringue avec vos mains et ne la laissez pas entrer en contact avec une quelconque surface. Mettez la seringue de côté pour un usage ultérieur.	
7.	À présent, retirez et jetez l'emballage de l'adaptateur (E).	
8.	Fixez la seringue préremplie au pas de vis de l'adaptateur pour flacon en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre (F).	
9.	Injectez le solvant en poussant lentement le piston vers le bas (G).	

<p>10. Agitez doucement le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute (H). Ne secouez pas le flacon. Assurez-vous que la poudre soit complètement dissoute. Avant d'utiliser la solution, vérifiez qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur. N'utilisez pas de solutions contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble.</p>	
<p>11. Tenez le flacon par l'extrémité située au-dessus de l'adaptateur et de la seringue (I). Remplissez la seringue en tirant doucement et lentement sur le piston. Assurez-vous que la totalité du contenu du flacon soit passée dans la seringue. Maintenez la seringue en position verticale et pressez le piston jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'air dans la seringue.</p>	
<p>12. Posez un garrot sur votre bras.</p>	
<p>13. Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau.</p>	
<p>14. Piquez la veine et fixez le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.</p>	
<p>15. Tout en maintenant l'adaptateur pour flacon en place, retirez la seringue de l'adaptateur pour flacon (l'adaptateur, lui, doit rester fixé sur le flacon). Fixez la seringue au nécessaire de ponction veineuse (J). Assurez-vous qu'il n'entre pas de sang dans la seringue.</p>	
<p>16. Retirez le garrot.</p>	
<p>17. Injectez la solution dans la veine sur 2 à 5 minutes, tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'injection doit être ajustée en fonction de votre niveau de confort, mais elle ne doit pas dépasser 2,5 mL par minute.</p>	
<p>18. Si une dose supplémentaire est nécessaire, utilisez une nouvelle seringue contenant de la poudre reconstituée en suivant les étapes ci-dessus.</p>	
<p>19. Si aucune dose supplémentaire n'est nécessaire, retirez le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenez une compresse fermement appuyée sur votre bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Enfin, posez un petit pansement compressif sur le site d'injection et, si nécessaire, un sparadrap.</p>	
<p>20. Il est recommandé de noter, à chaque utilisation de Jivi, le nom et le numéro de lot du produit.</p>	
<p>21. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ou à votre médecin comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.</p>	

Jivi est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1324/001 – 1 x (Jivi 250 UI)
EU/1/18/1324/002 – 1 x (Jivi 500 UI)
EU/1/18/1324/003 – 1 x (Jivi 1000 UI)
EU/1/18/1324/004 – 1 x (Jivi 2000 UI)
EU/1/18/1324/005 – 1 x (Jivi 3000 UI)
EU/1/18/1324/006 – 30 x (Jivi 250 UI)
EU/1/18/1324/007 – 30 x (Jivi 500 UI)
EU/1/18/1324/008 – 30 x (Jivi 1000 UI)
EU/1/18/1324/009 – 30 x (Jivi 2000 UI)
EU/1/18/1324/010 – 30 x (Jivi 3000 UI)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 Novembre 2018
Date du dernier renouvellement : 23 Juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

