▼ 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

FREHEMGO® 1,6 mg Injektionslösung im Fertigpen
FREHEMGO® 4 mg Injektionslösung im Fertigpen
FREHEMGO® 9 mg Injektionslösung im Fertigpen
FREHEMGO® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen
FREHEMGO® 46 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

FREHEMGO® 1,6 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 1,6 mg Denecimig* in 0,8 ml Lösung.

FREHEMGO® 4 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 4 mg Denecimig in 0,8 ml Lösung.

FREHEMGO® 9 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 9 mg Denecimig in 0,8 ml Lösung.

FREHEMGO® 20 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 20 mg Denecimig in 0,8 ml Lösung.

FREHEMGO® 46 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 46 mg Denecimig in 0,8 ml Lösung.

* Denecimig ist ein vollhumaner, modifizierter, bispezifischer Immunglobulin-G4(IgG4)-Antikörper, der unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in genetisch veränderten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare oder fast klare, farblose oder fast farblose Lösung, praktisch frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FREHEMGO® wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel):
- mit FVIII-Hemmkörper
- ohne FVIII-Hemmkörper und mit
  - schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
  - mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %), die eine prophylaktische Behandlung erfordert.

Dieses Arzneimittel kann in allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie und/oder anderen Blutgerinnungsstörungen eingeleitet werden.

Dosierung

Bei FREHEMGO® kommt ein stufenweises Dosierungsschema zur Anwendung, was bedeutet, dass Patienten wählen können zwischen einer Verabreichung einmal pro Monat (QM), einmal alle zwei Wochen (Q2W) oder einmal pro Woche (QW) und die verabreichte Dosis (mg) entsprechend dem Körpergewichtsbereich festgelegt wird. Die gewählte Verabreichungshäufigkeit basiert auf der Präferenz des Patienten oder Betreuers in Absprache mit dem behandelnden Arzt.

Die Behandlung erfordert eine einmalige Aufsättigungsdosis (Tabelle 1), gefolgt von Erhaltungsdosen (Tabelle 2), basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der gewählten Verabreichungshäufigkeit.

Aufsättigungsdosis
Die Aufsättigungsdosis wird nur einmal zu Beginn der Behandlung verabreicht und ist nicht erforderlich, wenn die Verabreichungshäufigkeit geändert oder von Emicizumab auf FREHEMGO® umgestellt wird.

Siehe Tabelle 1

Erhaltungsdosis
Siehe Tabelle 2

Änderung der Verabreichungshäufigkeit
Die erste Erhaltungsdosis der neuen Verabreichungshäufigkeit (siehe Tabelle 2) sollte verabreicht werden, wenn gemäß der bisherigen Verabreichungshäufigkeit die nächste Dosis ansteht. Eine Aufsättigungsdosis ist nicht erforderlich.

Siehe Abbildung 1

Veränderung des Gewichtsbereichs des Patienten
Wenn sich das Körpergewicht des Patienten über den Gewichtsbereich hinaus ändert, ist die Erhaltungsdosis gemäß Tabelle 2 zu ändern.

Beispiel: Änderung der Dosis aufgrund einer Veränderung des Körpergewichts und der Verabreichungshäufigkeit:

Wenn ein Patient, der FREHEMGO® 4 mg jeden Sonntag anwendet, die Dosis aufgrund einer Zunahme des Körpergewichts (zum Beispiel von 44 kg auf 46 kg) ändern muss und auch die Verabreichungshäufigkeit auf einmal pro Monat ändern möchte, sollte sich der Patient am darauffolgenden Sonntag anstelle des 4 mg Pens den 46 mg Pen verabreichen. Der Patient fährt mit der Verabreichung des 46 mg Pens einmal pro Monat am selben Tag des Monats (zum Beispiel jeden 28.) fort. Eine Aufsättigungsdosis ist nicht erforderlich.

Umstellung auf FREHEMGO®
Bei der Umstellung von Emicizumab auf FREHEMGO® ist weder eine Auswaschphase noch eine Aufsättigungsdosis erforderlich. Die Behandlung mit Emicizumab muss abgesetzt werden. Die erste FREHEMGO® Dosis muss verabreicht werden, wenn die nächste Emicizumab Dosis angewendet werden sollte. Der Patient muss

Tabelle 1 Einmalige Aufsättigungsdosis (mg) und entsprechende(r) Pen(s)

		Verabreichungshäufigkeit		
		Einmal pro Woche	**Einmal alle zwei Wochen**	**Einmal pro Monat**
Gewichtsbereich	**< 15 kg**	9 mg Pen	9 mg Pen	9 mg Pen
	15–< 45 kg	20 mg Pen + 4 mg Pen	20 mg Pen + 9 mg Pen	20 mg Pen + 20 mg Pen
	≥ 45 kg	46 mg Pen + 9 mg Pen	46 mg Pen + 20 mg Pen	46 mg Pen + 46 mg Pen

Tabelle 2 Erhaltungsdosis (mg) und entsprechende(r) Pen(s)

		Verabreichungshäufigkeit		
		Einmal pro Woche	**Einmal alle zwei Wochen**	**Einmal pro Monat**
Gewichtsbereich	**< 15 kg**	1,6 mg Pen	4 mg Pen	9 mg Pen
	15–< 45 kg	4 mg Pen	9 mg Pen	20 mg Pen
	≥ 45 kg	9 mg Pen	20 mg Pen	46 mg Pen



Abbildung 1 Änderung der Verabreichungshäufigkeit von einmal pro Woche auf einmal pro Monat

mit der Anwendung jener Erhaltungsdosis beginnen, die seinem Körpergewicht und der gewählten Verabreichungshäufigkeit entspricht, siehe Tabelle 2, unabhängig von der vorherigen Verabreichungshäufigkeit von Emicizumab.

Die Routineprophylaxe mit aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (*activated prothrombin complex concentrate*, aPCC) muss 2 Tage vor Beginn der Denecimig-Therapie abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, die Routineprophylaxe mit aktiviertem rekombinantem Faktor VII (rFVIIa) am Tag vor Beginn der Denecimig-Therapie abzusetzen.

Die Routineprophylaxe mit FVIII-Produkten kann während der ersten Woche der Denecimig-Therapie fortgesetzt werden.

Dauer der Behandlung
FREHEMGO® ist für die Langzeitprophylaxe bestimmt.

Versäumte oder verspätete Dosis
Wenn ein Patient eine geplante Dosis versäumt, muss die versäumte Dosis so bald wie möglich verabreicht werden, auch wenn dies bedeutet, dass die Dosis am gleichen Tag wie die nächste geplante Dosis verabreicht wird. Danach sollte der Patient weiterhin das übliche Verabreichungsschema einhalten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ≥ 65 Jahren werden keine Dosisänderungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Denecimig bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung vor. Denecimig wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Denecimig bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Daten für Patienten unter 1 Jahr vor.

Vorgehensweise im perioperativen Kontext

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Denecimig im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen wurden nicht formell untersucht. In klinischen Studien hatten Patienten operative Eingriffe, ohne dass die Prophylaxe mit Denecimig unterbrochen wurde.

Eine andere perioperative hämostatische Behandlung als Denecimig könnte nach Ermessen des Arztes in Abhängigkeit von dem durchgeführten Eingriff und dem klinischen Status des Patienten verabreicht werden. Wenn während des perioperativen Zeitraums Bypassing-Präparate (etwa aPCC und rFVIIa) erforderlich sind, lesen Sie bitte die Dosierungshinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten in Abschnitt 4.4. Wenn im perioperativen Zeitraum FVIII erforderlich ist, beachten Sie bitte Abschnitt 4.5. Hinsichtlich der Überwachung der hämostatischen Grundaktivität eines Patienten sind in Abschnitt 4.4 jene Laboruntersuchungen aufgeführt, die nicht von Denecimig beeinflusst werden.

Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Denecimig und ITI vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Denecimig bei Patienten, die eine ITI erhalten, sind bisher noch nicht erwiesen.
Wenn eine weitere oder erstmalige Anwendung von Denecimig während einer ITI in Betracht gezogen wird, sollten Nutzen und Risiken sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Art der Anwendung

FREHEMGO® ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt und wird gebrauchsfertig in einem Fertigpen zur einmaligen Anwendung bereitgestellt. Die Nadel ist im Umkarton enthalten.

Dieses Arzneimittel wird subkutan in den Bauch oder Oberschenkel injiziert. Alternativ kann dieses Arzneimittel von einem geschulten Betreuer oder einer medizinischen Fachkraft in die Rückseite des Oberarms injiziert werden. Dieses Arzneimittel kann jedes Mal in den gleichen Körperbereich injiziert werden. Es muss ein geringer Abstand zur letzten Injektionsstelle eingehalten werden. Injektionen dürfen nicht in Bereiche verabreicht werden, in denen die Haut gerötet, empfindlich oder verhärtet ist oder blaue Flecken aufweist, oder in Bereiche, in denen Leberflecken oder Narben, Dehnungsstreifen, Muttermale oder Tätowierungen vorhanden sind.

Verabreichung durch den Patienten und/oder Betreuer
FREHEMGO® kann nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft in der subkutanen Injektionstechnik vom Patienten selbst oder von einem Betreuer verabreicht werden. Die medizinische Fachkraft und der Betreuer müssen entscheiden, ob die Selbstinjektion durch den Patienten in Betracht kommt.

Weitere Einzelheiten zur Verabreichung finden sich in Abschnitt 6.6 und in der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thromboembolische Ereignisse (TE), einschließlich thrombotischer Mikroangiopathie (TMA)

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit hohem TE-Risiko, einschließlich TMA (zum Beispiel Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte von TE oder TMA), oder Patienten, die Begleitmedikationen erhalten, die bekanntermaßen das TE- oder TMA-Risiko erhöhen, da das Koagulationspotenzial des Patienten durch Denecimig erhöht wird.

Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten bei Patienten unter FREHEMGO® Prophylaxe

Während der FREHEMGO® Prophylaxe sollten Blutungsepisoden mit der verschriebenen hämostatischen Behandlung des Patienten in der niedrigsten Dosis behandelt werden, die voraussichtlich für das Erreichen der Hämostase ausreicht. Die Dosis und Dauer der hämostatischen Behandlung hängen von der Stelle und dem Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Die prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten sollte vor Beginn der Denecimig-Prophylaxe abgesetzt werden, siehe Abschnitt 4.2. Die Ärzte sollten mit allen Patienten und/oder Betreuern die genaue Dosis und das Dosierschema der anzuwendenden Bypassing-Präparate besprechen, wenn diese während der Prophylaxe mit Denecimig erforderlich sind.

Hämophilie-A-Patienten ohne FVIII-Hemmkörper
Durchbruchblutungen können gemäß dem Versorgungsstandard mit FVIII-Produkten behandelt werden. Denecimig beeinflusst die Funktion von FVIII nicht und eine gleichzeitige Behandlung mit FVIII-Produkten kann erfolgen.

Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern
Die Erstlinienbehandlung bei Durchbruchblutungen ist rFVIIa in einer Dosis von höchstens 90 µg/kg. Die weitere Dosierung liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung oder mit diesen lässt sich keine Hämostase erreichen.

Wenn eine Indikation für aPCC bei einem Patienten besteht, der eine Denecimig-Prophylaxe erhält, sollte die Anfangsdosis nicht mehr als 25 E/kg betragen und kumulierte Dosen > 50 E/kg/24 Stunden sollten vermieden werden. Lebensbedrohliche Blutungen können mit höheren Dosen (≤ 50 E/kg) oder mit kürzeren Intervallen zwischen den Infusionen (nicht mehr als 100 E/kg/24 Stunden) behandelt werden.

Immunogenität

Die Bildung von transienten neutralisierenden Anti-Denecimig-Antikörpern bei abnehmender Denecimig-Konzentration wurde in den klinischen Studien selten beobachtet und führte nicht zum Verlust der Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit klinischen Symptomen eines Wirksamkeitsverlusts (etwa Zunahme von Durchbruchblutungsereignissen) sollte eine Abklärung

der Ätiologie erfolgen, und bei Verdacht auf neutralisierende Antikörper gegen Denecimig sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

Beeinträchtigung von Gerinnungstests

Gerinnungstests, die über den intrinsischen Weg in Gang gesetzt werden, etwa auf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) basierende Assays, sollten bei Patienten, die mit Denecimig behandelt werden, nicht verwendet werden, wenn Entscheidungen über hämostatische Behandlungen oder Sicherstellung der Hämostase getroffen werden.

Denecimig beeinflusst Gerinnungstests für den intrinsischen Weg, wie etwa aPTT und aPTT-basierte Einzelfaktor-Tests (Tabelle 3). Im Gegensatz zu FVIII erfordert Denecimig keinen Aktivierungsschritt und führt zu einer erheblich verkürzten Gerinnungszeit im oder unter dem Normbereich bei Koagulationstests, die den intrinsischen Gerinnungsweg untersuchen, was zu einer Überschätzung der Gerinnung führt. Chromogene Einzelfaktor-Assays außer FVIII und immunbasierte Assays werden jedoch von Denecimig nicht beeinflusst und können zur Überwachung der Gerinnungsfaktorwerte während der Denecimig-Behandlung verwendet werden. Für weitere Einzelheiten zu den von Denecimig beeinflussten und nicht beeinflussten Assays siehe Tabelle 3.

Chromogene FVIII-Aktivitätstests können entweder mit humanen oder bovinen Reagenzien, das heißt FX und FIXa, hergestellt werden. Chromogene Assays, die bovine Gerinnungsfaktoren enthalten, sind unempfindlich gegen Denecimig und können zur Messung von endogenem FVIII oder zur Überwachung der FVIII-Ersatztherapie verwendet werden. Im Gegensatz dazu reagieren Tests, die Reagenzien menschlichen Ursprungs enthalten, empfindlich auf vorhandenes Denecimig und können das hämostatische Potenzial zu hoch einschätzen. Chromogene Assays, die humanen FIXa und bovinen FX enthalten, können unterschiedlich auf Denecimig reagieren, und die Empfindlichkeit dieser Assays sollte vor der Verwendung überprüft werden.

Denecimig bleibt in Gegenwart von FVIII-Hemmkörpern aktiv und kann zu falschnegativen Hemmkörperergebnissen in gerinnungsbasierten und chromogenen Bethesda-Assays mit menschlichen Reagenzien führen. Stattdessen sollte bei Patienten, die mit Denecimig behandelt werden, ein auf bovinen Reagenzien basierender chromogener Bethesda-Assay für FVIII-Hemmkörper-Tests verwendet werden.

Eine Untersuchung von Denecimig-haltigen Proben auf Lupusantikoagulans unter Verwendung der *Dilute Russell's Viper Venom Time* (dRVVT), gefolgt von einem Lupusantikoagulans-sensitiven aPTT-basierten Assay, kann zu falschen Ergebnissen führen. Die Auswirkungen von Denecimig auf Lupusantikoagulans-Tests sollten vor der Anwendung geprüft werden.

Für weitere Einzelheiten zu den von Denecimig beeinflussten und nicht beeinflussten Assays siehe Tabelle 3. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Denecimig können diese Auswirkungen auf Gerinnungstests bis zu 21 Wochen nach der letzten Dosis anhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle 3

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,16 mg Polysorbat 20 pro Dosiseinheit von 0,8 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiseinheit von 0,8 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Denecimig wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden mit rFVIII, rFVIIa, Emicizumab und aPCC im Plasma von HA-Patienten durchgeführt.

Die Kombination von Denecimig und rFVIII oder Emicizumab zeigte eine kleine additive Wirkung, die die prokoagulatorische Reaktion nicht über den Normbereich hinaus erhöhte. Bei einem rFVIII-Wert über 30 % wurde keine additive Wirkung beobachtet, da rFVIII Denecimig verdrängt, siehe Abschnitt 5.3. Denecimig in Kombination mit rFVIIa führte zu einer geringen additiven Wirkung ohne Hinweise auf eine übermäßige prokoagulatorische Reaktion. Denecimig in Kombination mit aPCC zeigte eine starke synergistische prokoagulatorische Reaktion. Siehe Abschnitt 4.4, Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten bei Patienten unter FREHEMGO® Prophylaxe.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Zur Fertilität liegen keine Daten beim Menschen vor. Daher ist die Wirkung von Denecimig auf die männliche und weibliche Fertilität nicht bekannt.

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen, die Denecimig erhalten, müssen während der Behandlung mit Denecimig und bis 21 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Der Nutzen und die thromboembolischen Risiken der verwendeten Verhütungsmittel sollten vom behandelnden Arzt abgewogen werden.

Für männliche Patienten sind keine Verhütungsmethoden erforderlich.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Denecimig bei Schwangeren vor. Mit Denecimig wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Denecimig bei Verabreichung an eine schwangere Frau den Fötus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Denecimig sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist bekannt, dass humane IgG in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Denecimig die Milchproduktion beeinflusst oder in die Muttermilch übergeht. Bei einer Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Behandlung mit Denecimig zu unterbrechen ist bzw. ob auf eine Behandlung verzichtet werden soll, sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Tabelle 3 Von Denecimig beeinflusste und nicht beeinflusste Gerinnungstests

Beeinflusste Tests	Nicht beeinflusste Tests
aPTT und aPTT-basierte Einzelfaktor-Assays	Prothrombinzeit (PT) und PT-basierte Einzelfaktor-Assays
Chromogene FVIII-Assays mit humanen Reagenzien	Chromogene FVIII-Assays mit bovinen Reagenzien
Gerinnungsbasierte und chromogene Bethesda-FVIII-Hemmkörper-Assays mit humanen Reagenzien	Chromogene Bethesda-FVIII-Hemmkörper-Assays mit bovinen Reagenzien
	Chromogene Einzelfaktor-Assays außer FVIII
	Fibrinogen (PT-abgeleitet und nach Clauss)
	Test auf Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)
	Thrombophilie-Test, zum Beispiel: Antithrombin, Protein C und Protein S
	D-Dimer
	Immunbasierte Assays (zum Beispiel FIX- und FX-ELISAs)

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung waren Reaktionen an der Injektionsstelle, von denen insgesamt 307 bei 54 Teilnehmern (12,1 %) beobachtet wurden.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten aus drei klinischen Phase-III-Studien (siehe Abschnitt 5.1), in denen insgesamt 448 Teilnehmer mit Hämophilie A (HA) mit und ohne Hemmkörper mindestens eine Dosis Denecimig als Routineprophylaxe erhalten haben. Die Teilnehmer waren insgesamt einer Exposition von 573,6 Patientenjahren (*patient years of exposure*, PYE) ausgesetzt.

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (*preferred term*, PT) aufgeführt.

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt, siehe Tabelle 4.

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle
Reaktionen an der Injektionsstelle (*injection site reactions*, ISR) wurden sehr häufig gemeldet (bei 12,1 % der Teilnehmer), was 307 Injektionen (1,6 %) von insgesamt 18 858 Injektionen in den gepoolten klinischen Phase-III-Studien entspricht. Alle gemeldeten ISR waren nicht schwerwiegend und leicht ausgeprägt. Die Mehrheit der gemeldeten ISR war vorübergehend, und sie klangen noch am selben Tag ab oder begannen abzuklingen. Die am häufigsten gemeldeten Symptome waren Erythem (6,7 % aller Teilnehmer) und Pruritus (2,5 % aller Teilnehmer).

Erhöhte Laborwerte für Prothrombinfragment 1.2 und Fibrin-D-Dimer
Über die Studien hinweg wurden erhöhte Werte für Prothrombinfragment 1.2 und/oder Fibrin-D-Dimer gemeldet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit wurde bei insgesamt 70 Kindern (36 Kinder ≤ 5 Jahre und 34 Kinder 6 – 11 Jahre) und 99 Jugendlichen (12 – 17 Jahre) in klinischen Studien während der Entwicklung untersucht (gepoolte Phase-III-Daten). Das Sicherheitsprofil war bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar.

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-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

Tabelle 4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Denecimig

SOC	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle*	Sehr häufig
Untersuchungen	Prothrombin-Fragment 1.2 erhöht	Häufig
	Fibrin-D-Dimer erhöht	Häufig

* *siehe unten.*

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Entwicklung wurden nur wenige Fälle einer unabsichtlichen Überdosierung gemeldet, und diese blieben ohne Nebenwirkungen. Eine unabsichtliche Überdosierung kann zu Hyperkoagulabilität führen, und Patienten sollten sich zwecks engmaschiger Überwachung an ihren Arzt wenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika; ATC-Code: B02BX13

Wirkmechanismus

Denecimig ist ein vollhumaner modifizierter Immunglobulin-G4(IgG4)-Antikörper mit einer bispezifischen Antikörperstruktur. Denecimig wirkt als Mimetikum von aktiviertem FVIII (FVIIIa), indem es den aktivierten Gerinnungsfaktor IX (FIXa) und den Gerinnungsfaktor X (FX) auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten bindet und in räumliche Nähe bringt. Durch die optimierte Epitopbindung an FIXa und FX verbessert Denecimig die katalytische Aktivität von FIXa, wodurch aktivierter FX (FXa) effektiv gebildet wird. Der Wirkmechanismus von Denecimig ist unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von FVIII-Hemmkörpern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Denecimig erhöht die Thrombinbildung auf Werte im Normalbereich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Denecimig wurden bei Teilnehmern mit leichter, mittelschwerer und schwerer Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper in drei Phase-III-Studien untersucht (eine Studie für Erwachsene und Jugendliche [FRONTIER2], eine pädiatrische Studie [FRONTIER3] und eine offene Verlängerungsstudie [FRONTIER4] für alle Altersgruppen).

Hämophilie-A-Teilnehmer mit oder ohne FVIII-Hemmkörper im Alter von ≥ 12 Jahren (FRONTIER2)
FRONTIER2 war eine randomisierte, multizentrische, offene klinische Studie der Phase IIIa mit fünf Armen. Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Denecimig zur Blutungsprophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper. Den Teilnehmern war zuvor entweder eine Bedarfsbehandlung oder eine Prophylaxebehandlung mit FVIII oder Bypassing-Präparaten verschrieben worden. Hämophilie-A-Teilnehmer mit FVIII-Hemmkörpern wurden definiert als Teilnehmer, denen in den letzten 6 Monaten eine Behandlung mit Bypassing-Präparaten verschrieben worden war.

Insgesamt 254 Teilnehmer (250 Männer und 4 Frauen im Alter von ≥ 12 Jahren) mit angeborener Hämophilie A jeglichen Schweregrads mit oder ohne FVIII-Hemmkörper wurden für die konfirmatorische Auswertung erfasst. Es wurden 31 Teilnehmer mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern und 223 Teilnehmer mit Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper aufgenommen (212 mit schwerer Hämophilie A, 36 mit mittelschwerer Hämophilie A und 6 mit leichter Hämophilie A).

Teilnehmer, die vor der Aufnahme in die Studie nach Bedarf behandelt wurden, wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Arm 1 (N = 17) setzte die Bedarfsbehandlung fort; Arm 2a (N = 21) erhielt Denecimig einmal pro Woche; Arm 2b (N = 20) erhielt Denecimig einmal pro Monat. Von diesen wurden 2 Teilnehmer mit leichter Hämophilie A in Arm 1, 2 in Arm 2a, 1 in Arm 2b aufgenommen. Der Hauptbehandlungszeitraum umfasste 26 Wochen, gefolgt von einem 26-wöchigen Verlängerungszeitraum. Während des Verlängerungszeitraums begannen die Teilnehmer in Arm 1 die Denecimig-Behandlung (einmal pro Woche oder einmal pro Monat), und die Teilnehmer in Arm 2a und 2b setzten die ihnen zugewiesene Behandlung fort.

Teilnehmer, die vor der Aufnahme mit FVIII oder Bypassing-Präparaten zur Prophylaxe behandelt wurden, durchliefen eine Run-in-Phase von mindestens 26 und bis zu 52 Wochen. Nach diesem Zeitraum wurden die Teilnehmer 1:1 randomisiert. Arm 3 (N = 98) erhielt Denecimig einmal pro Woche und Arm 4 (N = 98) erhielt Denecimig einmal pro Monat. Ein Teilnehmer mit leichter Hämophilie A wurde in Arm 4 aufgenommen. Der Hauptzeitraum umfasste 26 Wochen, gefolgt von einem 26-wöchigen Verlängerungszeitraum, in dem sie die ihnen zugewiesene Behandlung fortsetzten.

Weitere 27 Teilnehmer wurden aufgenommen, um unterstützende Daten zu generieren. Nach 52-wöchiger Behandlung mit Denecimig konnten alle Studienteilnehmer in die offene Verlängerungsstudie FRONTIER4 wechseln.

Bei Teilnehmern, die vor der Aufnahme in die Studie nach Bedarf behandelt wurden, wurde die Wirksamkeit beurteilt, indem die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden im Hauptbehandlungszeitraum zwischen Denecimig einmal pro Woche (Arm 2a) gegenüber der Bedarfsbehandlung (Arm 1) und zwischen Denecimig einmal pro Monat (Arm 2b) gegenüber der Bedarfsbehandlung (Arm 1) verglichen wurde. Bei Teilnehmern, die in der Run-in-Phase mit FVIII oder mit Bypassing-Präparaten zur Prophylaxe behandelt wurden, bevor sie in die Arme 3 (einmal pro Woche) und 4 (einmal pro Monat) aufgenommen wurden, wurde die Wirksamkeit beurteilt, indem die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden während der 26 Wochen in den Hauptbehandlungszeiträumen mit jener im jeweiligen Run-in-Zeitraum verglichen wurde.

Der primäre Endpunkt war die Anzahl der behandelten Blutungen, siehe Tabelle 5 und Tabelle 6.

Hämophilie-A-Teilnehmer mit oder ohne FVIII-Hemmkörper (FRONTIER4)
FRONTIER4 ist eine multizentrische, nicht kontrollierte, offene Verlängerungsstudie der Phase IIIb. Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Langzeitsicherheit von Denecimig zur Blutungsprophylaxe bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper.

Insgesamt wurden Daten von 426 Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper zu allen Häufigkeiten der Denecimig-Verabreichung erfasst, einmal pro Woche, einmal alle zwei Wochen und einmal pro Monat. Die Studie besteht aus zwei Armen, wobei Teilnehmer aus dem Teil mit steigenden Mehrfachdosen aus FRONTIER1 (Phase I/II, $N_{Arm\ 1} = 37$) in Arm 1 aufgenommen wurden und Teilnehmer aus FRONTIER2, FRONTIER3 und FRONTIER5 (Phase III, $N_{Arm\ 2} = 389$) in Arm 2 aufgenommen wurden. Von den 426 aufgenommenen Teilnehmern hatten 373 schwere, 45 mittelschwere und 8 leichte Hämophilie A. 54 der aufgenommenen Teilnehmer hatten FVIII-Hemmkörper und 372 hatten keine FVIII-Hemmkörper.

Die Teilnehmer, die in Arm 1 eintraten, wechselten von der Verabreichungshäufigkeit in FRONTIER1 zur Behandlung einmal alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 26 Wochen. Die Teilnehmer, die in Arm 2 Teil 1 eintraten, behielten die Verabreichungshäufigkeit aus den vorherigen FRONTIER-Studien 26 Wochen lang bei, mit Ausnahme von 45 Teilnehmern. Die 45 Teilnehmer, darunter 9 Kinder < 12 Jahre, wechselten zu einer Prophylaxe mit Denecimig einmal alle zwei Wochen. Bei Eintritt in Teil 2 konnten alle Teilnehmer in beiden Armen entscheiden, ob sie ihre Verabreichungshäufigkeit auf einmal wöchentlich, einmal alle zwei Wochen oder einmal pro Monat ändern.

Der primäre Endpunkt war die Anzahl der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse.

Ergebnisse zur Wirksamkeit
Die Behandlung mit Denecimig wurde bei Erwachsenen und Jugendlichen in drei Verabreichungshäufigkeiten untersucht: einmal pro Woche (QW), einmal alle zwei Wochen (Q2W) oder einmal pro Monat (QM). Die Wirksamkeitsdaten wurden auf spontane und traumatische Blutungen analysiert, die während der Studie beobachtet wurden, einschließlich des Nachbeobachtungszeitraums und der Verwendung von Faktorprodukten im Zusammenhang mit größeren Operationen.

FRONTIER2

Die Wirksamkeitsergebnisse aus FRONTIER2 zum Vergleich der Denecimig-Prophylaxe mit der Bedarfsbehandlung bei Teilnehmern, die zuvor nach Bedarf behandelt wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5

Die Prophylaxe mit FREHEMGO® einmal pro Woche und einmal pro Monat zeigte eine Überlegenheit gegenüber der Bedarfsbehandlung in der Reduktion der annualisierten Blutungsrate bei behandelten Blutungen, wie in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

Die Wirksamkeitsergebnisse für den intraindividuellen Vergleich der Denecimig-Prophylaxe einmal pro Woche und einmal pro Monat zeigten im Vergleich mit der vorherigen Prophylaxe mittels FVIII oder Bypassing-Präparat, die in der Run-in-Phase der Studie erfasst wurde, eine Überlegenheit in der Reduktion der annualisierten Blutungsrate, wie in Tabelle 6 dargestellt.

FRONTIER2-Teilnehmer mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern

Die Wirksamkeitsergebnisse der Denecimig-Prophylaxe bei Teilnehmern mit FVIII-Hemmkörpern, die zuvor bedarfsweise behandelt

Tabelle 5 FRONTIER2 annualisierte Blutungsrate für FREHEMGO® PPX-Arme im Vergleich zum Bedarfsbehandlungsarm bei Hämophilie-A-Teilnehmern ≥ 12 Jahre mit oder ohne FVIII-Hemmkörper

	Arm 1: Bedarfsbehandlung (N = 17)	**Arm 2a: FREHEMGO® QW (N = 21)**	**Arm 2b: FREHEMGO® QM (N = 20)**
Durchschnittlicher Behandlungszeitraum (Jahre)	0,49	0,49	0,50
Behandelte Blutungen			
ABR (95 %-KI)	15,47 10,58; 22,62	0,57 0,25; 1,31	0,21 0,06; 0,72
% Reduktion (95 %-KI)	-	96,3 90,8; 98,5	98,7 95,1; 99,6
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	0,0 0,0; 19,5	81,0 58,1; 94,6	95,0 75,1; 99,9
Alle Blutungen (behandelt und unbehandelt)			
ABR (95 %-KI)	19,17 9,31; 39,45	1,86 0,84; 4,11	3,38 1,57; 7,31
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	0,0 0,0; 19,5	61,9 38,4; 81,9	80,0 56,3; 94,3
Behandelte spontane Blutungen			
ABR (95 %-KI)	11,77 7,48; 18,53	0,17 0,04; 0,74	0,24 0,07; 0,84
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	5,9 0,1; 28,7	90,5 69,6; 98,8	95,0 75,1; 99,9
Behandelte traumatische Blutungen			
ABR (95 %-KI)	1,86 0,87; 4,00	0,22 0,07; 0,70	0*
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	47,1 23,0; 72,2	85,7 63,7; 97,0	100,0 83,2; 100,0
Behandelte Gelenkblutungen			
ABR (95 %-KI)	10,57 6,34; 17,63	0,53 0,21; 1,34	0*
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	17,6 3,8; 43,4	81,0 58,1; 94,6	100,0 83,2; 100,0
Behandelte Zielgelenkblutungen			
ABR (95 %-KI)	3,85 1,99; 7,47	0,30 0,09; 1,01	0*
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	41,2 18,4; 67,1	85,7 63,7; 97,0	100 83,2; 100,0

ABR (95 %-KI): annualisierte Blutungsrate und 95 %-Konfidenzintervalle wurden anhand eines negativen Binomialmodells mit Expositionszeit als Offset geschätzt; KI: Konfidenzintervall; QW: einmal pro Woche; QM: einmal pro Monat; PPX: Prophylaxe. *Eine durchschnittliche ABR von 0 wird angegeben, wenn keine behandelte Blutung gemeldet wurde, daher wird keine prozentuale Reduktion ausgewiesen.

Tabelle 6 FRONTIER2 intraindividueller Vergleich der annualisierten Blutungsrate für die FREHEMGO® PPX-Arme mit der vorherigen PPX-Behandlung in der Run-in-Phase bei Teilnehmern ≥ 12 Jahre mit Hämophilie A mit oder ohne Faktor-VIII-Hemmkörper

	Arm 3: FREHEMGO® QW (N = 98)		Arm 4: FREHEMGO® QM (N = 98)	
	Vorherige PPX	**FREHEMGO® PPX**	**Vorherige PPX**	**FREHEMGO® PPX**
Durchschnittlicher Behandlungszeitraum (Jahre)	0,79	0,49	0,75	0,50
Behandelte Blutungen				
ABR (95 %-KI)	4,86 3,62; 6,53	2,21 1,33; 3,68	3,10 2,24; 4,30	1,68 1,08; 2,61
% Reduktion (95 %-KI)	-	54,5 19,9; 74,1	-	45,9 18,4; 64,1
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	33,7 24,4; 43,9	66,3 56,1; 75,6	36,7 27,2; 47,1	66,3 56,1; 75,6
Alle Blutungen (behandelt und unbehandelt)				
ABR (95 %-KI)	5,56 4,20; 7,35	2,81 1,83; 4,31	3,84 2,88; 5,12	2,98 2,07; 4,28
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	29,6 20,8; 39,7	54,1 43,7; 64,2	30,6 21,7; 40,7	46,9 36,8; 57,3
Behandelte spontane Blutungen				
ABR (95 %-KI)	2,75 1,96; 3,85	1,26 0,61; 2,63	1,83 1,10; 3,03	0,76 0,43; 1,34
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	49,0 38,7; 59,3	80,6 71,4; 87,9	59,2 48,8; 69,0	82,7 73,7; 89,6
Behandelte traumatische Blutungen				
ABR (95 %-KI)	2,02 1,45; 2,83	0,89 0,58; 1,37	1,30 0,94; 1,80	0,87 0,56; 1,35
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	54,1 43,7; 64,2	76,5 66,9; 84,5	56,1 45,7; 66,1	75,5 65,8; 83,6
Behandelte Gelenkblutungen				
ABR (95 %-KI)	3,67 2,69; 5,01	1,62 0,90; 2,93	2,07 1,44; 2,97	1,10 0,61; 1,99
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	43,9 33,9; 54,3	72,4 62,5; 81,0	51,0 40,7; 61,3	77,6 68,0; 85,4
Behandelte Zielgelenkblutungen				
ABR (95 %-KI)	1,12 0,62; 2,02	0,38 0,13; 1,06	0,48 0,21; 1,10	0,34 0,11; 1,08
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	82,7 73,7; 89,6	92,9 85,8; 97,1	92,9 85,8; 97,1	96,9 91,3; 99,4

ABR (95 %-KI): annualisierte Blutungsrate und 95 %-Konfidenzintervalle wurden anhand eines negativen Binomialmodells mit Expositionszeit als Offset geschätzt; KI: Konfidenzintervall; QW: einmal pro Woche; QM: einmal pro Monat; PPX: Prophylaxe.

wurden, wurden basierend auf einem Vergleich von Patienten mit FVIII-Hemmkörpern aus Arm 1 (N = 8) und den gepoolten Armen 2a und 2b (N = 19) beurteilt. Die annualisierte Blutungsrate betrug 12,25 (95 %-KI: 7,01; 21,42) in Arm 1 sowie 0,09 (95 %-KI: 0,01; 0,69) in Arm 2a und 2b. Die prozentuale Reduktion der annualisierten Blutungsrate bei behandelten Blutungen betrug 99,2 %. Der Prozentsatz der Teilnehmer mit 0 behandelten Blutungen betrug 0 % in Arm 1 sowie 94,7 % in Arm 2a und 2b. Die Ergebnisse für die einzelnen Blutungsarten stimmten mit den Ergebnissen für behandelte Blutungen überein.

FRONTIER2-Teilnehmer nach Schweregrad der Hämophilie

Die Wirksamkeitsergebnisse der Denecimig-Prophylaxe bei den Teilnehmern wurden nach Schweregrad der Hämophilie A anhand intraindividueller Vergleiche aus den gepoolten Armen 3 und 4 für schwere (N = 167) und nicht schwere (N = 28 für mittelschwere Erkrankung, N = 1 für leichte Erkrankung) ausgewertet. Die annualisierte Blutungsrate und der Prozentsatz der Teilnehmer mit null Blutungen betrugen bei Teilnehmern mit nicht schwerer Hämophilie 3,70 (95 %-KI: 1,99; 6,87) und 27,6 % während der Run-in-Phase mit der vorherigen Prophylaxe sowie 2,05 (95 %-KI: 0,98; 4,32) und 69,0 % mit Denecimig. Die annualisierte Blutungsrate und der Prozentsatz der Teilnehmer mit null Blutungen betrugen bei Teilnehmern mit schwerer Hämophilie 4,04 (95 %-KI: 3,20; 5,09) und 36,5 % während der Run-in-Phase mit der vorherigen Prophylaxe und 1,90 (95 %-KI: 1,31; 2,76) und 65,9 % mit Denecimig. Die Ergebnisse für die einzelnen Blutungsarten stimmten mit den Ergebnissen für behandelte Blutungen überein.

FRONTIER4

Die Behandlung mit Denecimig wurde bei Teilnehmern aller Altersgruppen in drei Verabreichungshäufigkeiten untersucht: einmal pro Woche, einmal alle zwei Wochen oder einmal pro Monat.

Für behandelte Blutungen bei erwachsenen und jugendlichen Teilnehmern ab 12 Jahren mit Denecimig-Langzeitexposition wurden die annualisierte Blutungsrate und der Prozentsatz der Teilnehmer mit null Blutungen auf 0,80 (95 %-KI: 0,56; 1,15) und 71,1 % unter Prophylaxe einmal pro Woche, 0,47 (95 %-KI: 0,29; 0,77) und 82,8 % unter Prophylaxe einmal alle zwei Wochen sowie auf 0,66 (95 %-KI: 0,47; 0,93) und 73,7 % unter Prophylaxe einmal pro Monat geschätzt.

Für behandelte spontane Blutungen bei erwachsenen und jugendlichen Teilnehmern ab 12 Jahren mit Denecimig-Langzeitexposition wurden die annualisierte Blutungsrate und der Prozentsatz der Teilnehmer mit null Blutungen auf 0,06 (95 %-KI: 0,03; 0,13) und 86,7 % unter Prophylaxe einmal pro Woche, 0,05 (95 %-KI: 0,02; 0,14) und 92,9 % unter Prophylaxe einmal alle zwei Wochen sowie 0,14 (95 %-KI: 0,07; 0,29) und 89,7 % unter Prophylaxe einmal pro Monat geschätzt.

Kinder und Jugendliche

Hämophilie-A-Teilnehmer mit oder ohne FVIII-Hemmkörper im Alter von 1 – 11 Jahren (FRONTIER3)

FRONTIER3 war eine multizentrische, offene, nicht kontrollierte und einarmige Studie der Phase IIIa. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Denecimig-Exposition wurden bei Kindern im Alter von 1 – 11 Jahren mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper untersucht. In diese Studie wurden 70 Kinder mit Hämophilie A jeglichen Schweregrads, davon 36 Kinder im Altersbereich von 1 – 5 Jahren und 34 Kinder im Altersbereich von 6 – 11 Jahren, aufgenommen. Insgesamt hatten 60 Teilnehmer schwere, 8 Teilnehmer mittelschwere und 2 Teilnehmer leichte Hämophilie A. 14 Kinder hatten Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern und 56 Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.

Alle 70 Teilnehmer wurden für einen Zeitraum von 52 Wochen mit Denecimig behandelt (Teil 1 und 2), 36 von ihnen nahmen an einer 26-wöchigen Run-in-Phase teil. In Teil 1 wurden alle Teilnehmer 26 Wochen lang einmal pro Woche behandelt. Für Teil 2 wurde allen Teilnehmern nach Woche 26 die Möglichkeit angeboten, die Behandlung weiterhin einmal pro Woche zu erhalten oder zu einmal pro Monat zu wechseln. Von den 70 Teilnehmern, die in Teil 1 einmal pro Woche Denecimig erhielten, wechselten 32 Teilnehmer zur Behandlung einmal pro Monat und 38 blieben bei der Behandlung einmal pro Woche.

Pädiatrische Wirksamkeitsergebnisse

Die Behandlung mit Denecimig wurde bei Kindern und Jugendlichen in drei Verabreichungshäufigkeiten untersucht: einmal pro Woche (QW), einmal alle zwei Wochen (Q2W) oder einmal pro Monat (QM).

Tabelle 7 FRONTIER3 Überblick über die Behandlung mit FREHEMGO® einmal pro Woche (QW, Teil 1 und Teil 2) und einmal pro Monat (QM, nur Teil 2)

	FREHEMGO® QW (52 Wochen, Teil 1 und 2)			FREHEMGO® QM (26 Wochen, Teil 2)		
	≤ 5 Jahre (N = 36)	6–11 Jahre (N = 34)	Gesamt (N = 70)	≤ 5 (N = 17)	6–11 (N = 15)	Gesamt (N = 32)
Durchschnittlicher Behandlungszeitraum (Jahre)	0,77	0,79	0,78	0,52	0,49	0,50
Behandelte Blutungen						
ABR (95 %-KI)	0,36 0,17; 0,77	0,65 0,34; 1,23	0,48 0,28; 0,80	0,23 0,06: 0,91	0,27 0,07; 1,09	0,25 0,09; 0,66
% der Teilnehmer mit 0 Blutungen (95 %-KI)	83,3 67,2; 93,6	61,8 43,6; 77,8	72,9 60,9; 82,8	88,2 63,6; 98,5	86,7 59,5; 98,3	87,5 71,0; 96,5

ABR (95 %-KI): annualisierte Blutungsrate und 95 %-Konfidenzintervalle wurden anhand eines negativen Binomialmodells mit Expositionszeit als Offset geschätzt; KI: Konfidenzintervall; QW: einmal pro Woche; PPX: Prophylaxe.

FRONTIER3

In Tabelle 7 sind die Wirksamkeitsergebnisse für FREHEMGO® einmal pro Woche und einmal pro Monat dargestellt.

Siehe Tabelle 7

Alle 14 Teilnehmer (≤ 11 Jahre) mit FVIII-Hemmkörpern, darunter 7 mit Prophylaxe einmal pro Monat (Teil 2), berichteten während der 52-wöchigen Behandlung über keine behandelten Blutungen.

Während der FRONTIER3-Studie waren alle 10 Zielgelenke bei 8 Teilnehmern vollständig aufgelöst.

FRONTIER4

Für behandelte Blutungen bei pädiatrischen Teilnehmern zwischen 1 und 11 Jahren mit Denecimig-Langzeitexposition wurden die annualisierte Blutungsrate und der Prozentsatz der Teilnehmer mit null Blutungen auf 0,47 (95 %-KI: 0,19; 1,16) und 85,2 % unter Prophylaxe einmal pro Woche sowie 0,34 (95 %-KI: 0,09; 1,25) und 88,5 % unter Prophylaxe einmal pro Monat geschätzt. Es liegen keine Daten zur Prophylaxe einmal alle zwei Wochen vor.

Für behandelte spontane Blutungen bei pädiatrischen Teilnehmern zwischen 1 und 11 Jahren mit Denecimig-Langzeitexposition wurden die annualisierte Blutungsrate und der Prozentsatz der Teilnehmer mit null Blutungen auf 0,08 (95 %-KI: 0,02; 0,42) und 96,3 % unter Prophylaxe einmal pro Woche sowie 0,05 (95 %-KI: 0,00; 0,45) und 96,2 % unter Prophylaxe einmal pro Monat geschätzt. Es liegen keine Daten zur Prophylaxe einmal alle zwei Wochen vor.

Immunogenität

Wie bei allen proteinbasierten Arzneimitteln besteht die Möglichkeit einer Immunantwort bei Patienten, die mit Denecimig behandelt werden. Insgesamt wurden 448 Teilnehmer in den gepoolten klinischen Phase-III-Studien (FRONTIER2, FRONTIER3 und FRONTIER4) auf Denecimig-Antikörper untersucht; dabei wurden 32 Teilnehmer positiv auf Denecimig-Antikörper getestet, die in 30 (6,7 %) Fällen behandlungsbedingt waren. Eine Bildung von Denecimig-Antikörpern mit vorübergehend neutralisierender Wirkung auf die Denecimig-Konzentration ohne klinische Wirkung wurde bei 2 (0,4 %) Teilnehmern beobachtet, siehe Abschnitt 4.4.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Denecimig nach subkutaner Verabreichung wurde nach einer Einzeldosis bei gesunden männlichen Erwachsenen und Mehrfachdosen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper untersucht. Die PK-Parameter von Denecimig nach einer einzelnen subkutanen Dosis von 9 mg bei gesunden männlichen Teilnehmern sind in Tabelle 8 dargestellt.

Siehe Tabelle 8

Steady-State-Spiegel von Denecimig wurden nach einer einmaligen Aufsättigungsdosis schnell erreicht. Die Denecimig-Konzentrationen waren bei allen Altersgruppen und Verabreichungshäufigkeiten bei Teilnehmern mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper vergleichbar. Der Schweregrad der Hämophilie A hatte keinen Einfluss auf die Denecimig-Exposition. Die beobachteten Spitzen- und Talkonzentrationen von Denecimig im Steady State sind in Tabelle 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 9

Bei stufenweiser Dosierung waren die durchschnittlichen, aus der populationspharmakokinetischen Analyse abgeleiteten Konzentrationen von Denecimig über Gewichtsbereiche und Verabreichungshäufigkeiten bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Hämophilie A vergleichbar (Tabelle 10).

Siehe Tabelle 10 auf Seite 8

Tabelle 8 Pharmakokinetische Parameter für eine Einzeldosis Denecimig bei gesunden Teilnehmern

Pharmakokinetischer Parameter	FREHEMGO® 9 mg
C_{max} (µg/ml), geometrisches Mittel (VK%)	0,8 (25,4)
t_{max} (Tage), Median (Min.; Max.)	9 (3; 28)
$t_{½}$ (Tage), geometrisches Mittel (VK%)	30,9 (16,2)
AUC_{0-inf} (µg*Tag/ml), geometrisches Mittel (VK%)	42,6 (23,6)
CL/F (l/Tag), geometrisches Mittel (VK%)	0,2 (23,6)
V_d/F (L), geometrisches Mittel (VK%)	9,4 (19,6)

C_{max}: maximale Plasmakonzentration; t_{max}: Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration; $t_{1/2}$: terminale Halbwertszeit; AUC_{0-inf}: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeit Null bis unendlich; CL/F: scheinbare Clearance; Vd/F: scheinbares Verteilungsvolumen; VK%: Variationskoeffizient in Prozent.

Tabelle 9 Spitzen- und Talkonzentrationen von Denecimig im Steady State über Altersgruppen, Gewichtsbereiche und Verabreichungshäufigkeiten hinweg

Pharmakokinetischer Parameter	Einmal pro Woche	Einmal alle zwei Wochen	Einmal pro Monat
Spitzenkonzentration im Steady State (µg/ml)*	4,9 4,7; 5,2	5,4 5,0; 5,8	6,0 5,7; 6,4
Talkonzentration im Steady State (µg/ml)*	4,8 4,6; 5,0	4,6 4,4; 4,9	3,9 3,7; 4,1

* Mittelwert (95 %-KI) aus einem gemischten Modell für die log-transformierten Plasmakonzentrationen von Denecimig mit dem Teilnehmer als zufälliger Effekt und Arm und Besuchstermin als feste Effekte aus FRONTIER2, FRONTIER3 und FRONTIER4 (Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit Hämophilie A). Die Messungen der Spitzenkonzentrationen im Steady State wurden ~ 3, ~ 6 und ~ 10 Tage nach Dosisgabe einmal pro Woche, einmal alle zwei Wochen bzw. einmal pro Monat durchgeführt. Die Messungen der Talkonzentrationen im Steady State wurden vor der Dosisgabe durchgeführt.

Tabelle 10 Aus dem Modell abgeleitete durchschnittliche Konzentrationen von Denecimig im Steady State für alle Altersgruppen über Verabreichungshäufigkeiten und Gewichtsbereiche hinweg

	C_{avg} (µg/ml)		
Gewichtsbereich	**Einmal pro Woche**	**Einmal alle zwei Wochen**	**Einmal pro Monat**
< 15 kg	4,6 [4,0 – 5,3]	*	5,3 [4,4 – 6,4]
15 – < 45 kg	5,5 [5,1 – 6,0]	6,1 [5,1 – 7,4]	5,0 [4,5 – 5,6]
≥ 45 kg	4,8 [4,7 – 5,0]	5,1 [4,8 – 5,5]	5,2 [5,0 – 5,4]

C_{avg} ist das geometrische Mittel (95 %-KI) der individuellen, aus dem Modell abgeleiteten, durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von Denecimig im Steady State aus der populationspharmakokinetischen Modellanalyse. Ergebnisse aus FRONTIER2, FRONTIER3 und FRONTIER4 (Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit Hämophilie A). * Es liegen keine Daten vor.

Resorption

Die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration betrug 9 Tage (Bereich: 3 bis 28 Tage) nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von Denecimig bei gesunden Teilnehmern.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Denecimig wurde nicht untersucht.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug 9,4 l nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von Denecimig bei gesunden Teilnehmern. Das scheinbare Verteilungsvolumen, geschätzt aus der populationspharmakokinetischen Analyse, bei Teilnehmern mit Hämophilie A nach mehrfacher subkutaner Verabreichung betrug 8,9 l.

Metabolismus

Der Metabolismus von Denecimig wurde nicht untersucht. IgG-Antikörper werden hauptsächlich durch lysosomale Proteolyse in Aminosäuren katabolisiert und anschließend vom Körper ausgeschieden oder wiederverwendet.

Elimination

Nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von Denecimig bei gesunden Teilnehmern betrug die terminale Halbwertszeit 30,9 Tage und die scheinbare Clearance betrug 0,2 l/Tag. Die scheinbare Clearance, geschätzt aus der populationspharmakokinetischen Analyse, bei Teilnehmern mit Hämophilie A nach mehrfacher subkutaner Verabreichung betrug 0,2 l/Tag.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Insgesamt wurden 6 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit Denecimig behandelt, wobei der älteste Patient 69 Jahre alt war. Die Exposition bei älteren Patienten war vergleichbar mit der bei jüngeren Patienten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen der Nierenfunktionsstörung auf die PK von Denecimig zu untersuchen, da die Clearance hauptsächlich über Katabolismus und nicht über die renale Ausscheidung erfolgt. Es liegen nur begrenzte Daten zu Nierenfunktionsstörung vor. Von den 351 Patienten, die in FRONTIER2 und FRONTIER3 mit Denecimig behandelt wurden, hatten 25 Patienten bei Studienbeginn eine leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR: ≥ 60 – < 90 ml/min/1,73 m²) und 2 Patienten eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (eGFR: ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²). Es wurden keine Auswirkungen auf die Denecimig-Exposition beobachtet. Denecimig wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die PK von Denecimig zu untersuchen, da die Clearance hauptsächlich über Katabolismus und nicht über den Leberstoffwechsel erfolgt. Es liegen nur begrenzte Daten zu Leberfunktionsstörung vor. Von den 351 Patienten, die in FRONTIER2 und FRONTIER3 mit Denecimig behandelt wurden, wiesen 13 Patienten bei Studienbeginn erhöhte Leberenzymwerte (ALT und/oder AST ≥ 1,5 × ULN) auf. Es wurden keine Auswirkungen auf die Denecimig-Exposition beobachtet. Denecimig wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (ALT und/oder AST > 3 × ULN und Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN) nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Exposition war bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei stufenweiser Dosierung vergleichbar.

Geschlecht

Bei Frauen und Männern wurde eine vergleichbare Exposition beobachtet.

Körpergewicht

Das Körpergewicht wirkt sich auf die Denecimig-Exposition aus; dem wird durch eine stufenweise Dosierung Rechnung getragen. Mit stufenweiser Dosierung wird über alle Gewichtsbereiche eine vergleichbare Exposition erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, einschließlich pharmakologischer Sicherheitsendpunkte und Endpunkte für Reproduktionstoxizität, lassen die präklinischen Daten zur Sicherheit keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In toxikologischen Studien an gesunden Cynomolgus-Affen wurde bei höheren Dosen eine pharmakologisch vermittelte Bildung von Thromben beobachtet. Bei einer C_{max}-Plasmakonzentration von 106 µg/ml, die dem 21- bzw. 17-Fachen der geschätzten mittleren klinischen Spitzenplasmakonzentration bei Verabreichung einmal pro Woche bzw. einmal pro Monat beim Menschen entspricht, gab es keine erkennbare schädliche Wirkung (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL).

Karzinogenität
Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials von Denecimig oder Studien zur Bestimmung der Wirkungen von Denecimig auf die Genotoxizität wurden nicht durchgeführt.

Fertilität
In den allgemeinen Toxizitätsstudien mit einer Dauer von bis zu 26 Wochen verursachte Denecimig bei Expositionen, die dem 21- und 17-Fachen der geschätzten mittleren Plasmaspitzenkonzentration bei Verabreichung einmal pro Woche bzw. einmal pro Monat beim Menschen entsprechen, bei geschlechtsreifen männlichen oder weiblichen Cynomolgus-Affen keine Veränderungen an den Fortpflanzungsorganen.

Teratogenität
Es liegen keine Daten zu möglichen Nebenwirkungen von Denecimig auf die embryofetale Entwicklung vor.

Reaktionen an der Injektionsstelle
An den Injektionsstellen der Cynomolgus-Affen wurden nach 26 Wochen subkutaner Injektion mononukleäre Zellinfiltrate/gemischte entzündliche Zellinfiltrate, teils mit Ödem/Hämorrhagie, festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Argininhydrochlorid
Polysorbat 20 (E 432)
Salzsäure (E 507)
Natriumhydroxid (E 524)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Während der Haltbarkeitsdauer darf das Arzneimittel einmalig für einen Zeitraum von höchstens 5 Wochen bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Sobald das Arzneimittel aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder zur Lagerung in den Kühlschrank zurückgestellt werden.
Das Arzneimittel im Kühlschrank nicht in der Nähe eines Kühlelements lagern.
Den Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.
Den Pen mit aufgesetzter Kappe aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Das Arzneimittel muss geschützt vor direktem Sonnenlicht aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

FREHEMGO® wird in einem Einzeldosis-Pen-Injektor mit fixem Volumen zur einmaligen Anwendung bereitgestellt, der aus einer mit Denecimig vorgefüllten Patrone besteht, die in einem Pen-Injektor aus Polypropylen und Polyoxymethylen verbaut ist. Die Patrone ist unten mit einem Gummikolben und oben mit einer laminierten Gummischeibe verschlossen, die mit einer Aluminiumkappe versiegelt ist.
Das Arzneimittel wird in einer Einzeldosis von 0,8 ml bereitgestellt.

Die Stärke ist an der Farbe des Pens erkennbar:
- 1,6 mg Pen (rosa)
- 4 mg Pen (grün)
- 9 mg Pen (blau)
- 20 mg Pen (gelb)
- 46 mg Pen (rot).

FREHEMGO® ist in Packungsgrößen mit 1 Pen-Injektor und 1 NovoFine® Plus 29G 4 mm Einwegnadel, die im Umkarton enthalten ist, erhältlich.

Dieses Arzneimittel darf nur mit der NovoFine® Plus 29G 4 mm Einwegnadel verwendet werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patienten sind angehalten, die **Bedienungsanleitung** vor der Anwendung des FREHEMGO® Pens sehr aufmerksam zu lesen.

Dieses Arzneimittel sollte vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Schwebstoffe und Verfärbungen unterzogen werden. Dieses Arzneimittel ist eine klare oder fast klare, farblose oder fast farblose Lösung, praktisch frei von Partikeln. Die Lösung sollte entsorgt werden, wenn Schwebstoffe zu sehen sind oder das Produkt verfärbt ist.

Kinder und schlanke Patienten sollten angewiesen werden, Injektionstechniken anzuwenden, die das Risiko einer intramuskulären Injektion minimieren, beispielsweise Injektion in eine locker gehaltene Hautfalte.

Der Pen darf nur von einer Person verwendet werden. Nach Gebrauch entsorgen.

Die Patienten sind angehalten, die Injektionsnadeln nach der Injektion zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK2880 Bagsvaerd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2074/001 – 005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. November 2026

10. STAND DER INFORMATION

11/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt