

ALPROLIX

R F

Sobi

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE

(Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka. Vätska: Klar och färglös lösning.)

hemostatika, koagulationsfaktor IX,

Aktiv substans:

Eftrenonakog alfa

ATC-kod:

B02BD04

Läkemedel från Sobi omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

ALPROLIX pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE och 3000 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 05/01/2024.

Indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX).

ALPROLIX kan användas till alla åldersgrupper.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling ska ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandlingen av hemofili.

Övervakning av behandlingen

Under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor IX-nivåer för att anpassa dos och doseringsintervall. Enskilda patienter kan variera i svaret på faktor IX och uppvisa olika halveringstider och utbyte. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga eller överviktiga patienter. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (av faktor IX-aktivitet i plasma) är nödvändig, framför allt vid större kirurgiska ingrepp.

Vid användning av *in vitro* tromboplastintid (aPTT) baserad på enstegs koagulationstest för bestämning av faktor IX-aktivitet i patienters blodprover, kan resultaten för faktor IX-aktiviteten i plasma påverkas signifikant både av typen av aPTT-reagens och den referensstandard som används i testet. Detta är av särskild vikt vid byte av laboratorium och/eller reagens som används i testet.

Mätningar med enstegs koagulationstest med användning av ett kaolinbaserat aPTT-reagens ger troligen en underskattning av aktivitetsnivån.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingsens längd beror på svårighetsgraden av faktor IX-bristen, på blödningens lokalisering och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter faktor IX som administreras anges i internationella enheter (IU), som är relaterade till gällande WHO-standard för faktor IX-produkter. Faktor IX-aktiviteten i plasma anges antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor IX i plasma).

En internationell enhet (IU) rekombinant faktor IX Fc-aktivitet motsvarar den mängd faktor IX som finns i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Beräkningen av lämplig dos av rekombinant faktor IX Fc baseras på det empiriska konstaterandet att 1 internationell enhet (IU) faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX-aktiviteten i plasma med cirka 1 % av normal aktivitet (IU/dl). Lämplig dos bestäms enligt följande formel:

Enheter som krävs = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor IX (%) (IU/dl) x {det reciproka värdet av observerat utbyte (IU/kg per IU/dl)}

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall. Om en upprepad dos krävs för att kontrollera blödningen, ska hänsyn tas

till ALPROLIX förlängda halveringstid (se avsnitt Farmakokinetik). Tiden till maximal aktivitet förväntas inte vara fördröjd.

Vid följande blödningar och ingrepp bör faktor IX-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i % av den normala eller IU/dl) inom tidsperioden ifråga. Tabell 1 kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

Tabell 1: Vägledning för dosering av ALPROLIX vid behandling av blödningsepisoder och kirurgi

Blödningens svårighetsgrad/typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor IX-nivå (%) (IU/dl)	Doseringsintervall (timmar)/behandlingsperiodens längd (dagar)
<u>Blödning</u>		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20-40	Upprepa injektionen var 48:e timme tills blödningsepisoden, som indikerad av smärta, har upphört eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30-60	Upprepa injektionen var 24:e till var 48:e timme tills smärta och akut funktionsinskränkning har upphört.

Livshotande blödningar	60-100	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
<u>Kirurgiska ingrepp</u>		
Mindre inklusive utdragning av tänder	30-60	Upprepa injektionen efter 24 timmar, efter behov tills läkning har uppnåtts ¹ .
<u>Större kirurgiska ingrepp</u>	80-100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionen var 8:e till var 24:e timme efter behov timme tills adekvat sårläkning har uppnåtts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor IX-aktiviteten mellan 30 % och 60 % (IU/dl).

¹ Hos vissa patienter och under vissa omständigheter kan doseringsintervallet förlängas upp till 48 timmar (se avsnitt Farmakokinetik för farmakokinetiska data).

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning är den rekommenderade startregimen antingen:

- 50 IU/kg en gång i veckan, justera dosen baserat på det individuella svaret, eller
- 100 IU/kg en gång var 10:e dag, justera intervallet baserat på det individuella svaret. Vissa av patienterna som är välkontrollerade på dosregimen en gång var 10:e dag kan behandlas med ett intervall på 14 dagar eller längre.

Den högsta rekommenderade dosen för profylax är 100 IU/kg.

Äldre population

Erfarenheten hos patienter ≥ 65 år är begränsad.

Pediatrik population

För barn under 12 års ålder kan högre doser eller kortare doseringsintervall bli nödvändiga och den rekommenderade startdosen är 50-60 IU/kg var 7:e dag. För ungdomar från 12 års ålder är doseringsrekommendationerna desamma som för vuxna. Se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik.

Den högsta rekommenderade dosen för profylax är 100 IU/kg.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Vid självadministrering eller administrering av en vårdare krävs lämplig undervisning.

ALPROLIX ska injiceras intravenöst under flera minuter.

Administreringshastigheten ska bestämmas på basis av patientens välmående och ska inte överstiga 10 ml/min.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner har rapporterats med ALPROLIX. Patienterna ska rådas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta läkare vid symtom på överkänslighetsreaktioner. Patienterna ska informeras om tidiga tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner, t.ex. nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryckkänsla över bröstet, pipande andning, hypotoni och anafylaxi.

I händelse av anafylaktisk chock ska medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Efter upprepad behandling med human koagulationsfaktor IX-produkter ska patienter övervakas för utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) som ska mätas i Bethesda-enheter (BU) med användning av lämpligt biologiskt test.

I litteraturen förekommer rapporter som visar en korrelation mellan förekomsten av en faktor IX-inhibitor och allergiska reaktioner. Patienter som drabbas av allergiska reaktioner ska därför utvärderas för förekomst av en inhibitor. Det bör noteras att patienter med faktor IX-inhibitorer kan löpa ökad risk för anafylaxi vid efterföljande exponering för faktor IX.

På grund av risken för allergiska reaktioner med faktor IX-produkter ska de första administreringarna av faktor IX, beroende på behandlande läkares bedömning, utföras under medicinsk observation med tillgång till lämplig medicinsk vård för allergiska reaktioner.

Tromboembolism

På grund av den potentiella risken för trombotiska komplikationer med faktor IX-produkter ska klinisk övervakning för tidiga tecken på trombotisk koagulopati och konsumtionskoagulopati initieras med lämpligt biologiskt test vid administrering av denna produkt till patienter med leversjukdom, postoperativa patienter, nyfödda spädbarn eller patienter med risk för trombotiska fenomen eller disseminerad intravaskulär koagulation (DIC). Nyttan av behandling med ALPROLIX ska i dessa situationer vägas mot risken för sådana komplikationer.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med faktor IX-produkter öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en anordning för central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på stället för katetern beaktas.

Pediatrisk population

De varningar och försiktighetsåtgärder som anges gäller både vuxna och barn.

Beaktanden relaterade till hjälpämnet

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Vid behandling med flera injektionsflaskor ska det totala natriuminnehållet beaktas.

Interaktioner

Inga interaktioner mellan ALPROLIX och andra läkemedel har rapporterats. Inga interaktionsstudier har utförts.

Graviditet

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med ALPROLIX. En studie av placentapassage på mus har utförts (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Då förekomsten av hemofili B är sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet från användning av faktor IX under graviditet. Faktor IX bör administreras till gravida endast om det är klart indicerat.

Amning

Då förekomsten av hemofili B är sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet från användning av faktor IX under amning. Faktor IX bör administreras till ammande kvinnor endast om det är klart indicerat.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur med ALPROLIX.

Trafik

ALPROLIX har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och stickningar vid infusionsstället, frossa, värmevallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet och takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) har i sällsynta fall observerats och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I vissa fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi och de har uppkommit tidsmässigt nära utveckling av faktor IX-inhibitorer (se även avsnitt Varningar och försiktighet). Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök med immuntoleransinduktion hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och allergisk reaktion i anamnesen.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Vid utveckling av sådana inhibitorer manifesteras tillståndet som otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall bör en mottagning specialiserad på hemofili kontaktas.

Det finns en potentiell risk för tromboemboliska episoder efter administrering av faktor IX-produkter och risken är högre för preparat med låg renhetsgrad. Användning av faktor IX-produkter med låg renhetsgrad har förknippats med fall av hjärtinfarkt,

disseminerad intravaskulär koagulation, ventrombos och lungembolism. Användning av faktor IX-produkter med hög renhetsgrad är sällan förknippade med tromboemboliska komplikationer.

Biverkningar i tabellform

Tidigare behandlade patienter (PTP, *previously treated patients*): Totalt 153 patienter med svår hemofili B observerades i kliniska fas III-studier och en förlängningsstudie. Incidenter övervakades för totalt 561 patientår. Det totala antalet exponeringsdagar var 26 106 med i median 165 (intervall 1 till 528) exponeringsdagar per försöksperson.

Tidigare obehandlade patienter (PUP, *previously untreated patients*): Totalt 33 patienter med svår hemofili B observerades i en klinisk studie. Incidenter övervakades för totalt 57,51 patientår. Det totala antalet exponeringsdagar var 2 233 med i median 76 (intervall 1 till 137) exponeringsdagar per försöksperson.

Tabell 2 nedan redovisas i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC och föredragen term).

Frekvenserna har utvärderats enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Tabellen listar biverkningar som rapporterats i de kliniska studierna och som identifierats under användning efter marknadsintroduktionen.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade för ALPROLIX

MedDRA:s klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Faktor IX-inhibition	Vanliga ¹
Immunsystemet	Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock	Vanliga ¹ Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Dysgeusi	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypotoni	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Oral parestesi Illaluktande andedräkt	Vanliga Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Obstruktiv uropati Hematuri Njurkolik	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Erytem vid injektionsstället Trötthet Smärta vid infusionsstället	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga

¹ Frekvens baserad på förekomst i PUP-studien. Både faktor IX-inhibition och överkänslighet uppkom hos en PUP i studie IV. Se beskrivning av utvalda biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under det kliniska studieprogrammet utvecklade en patient (tidigare obehandlad) i studie IV en låg titer faktor IX-inhibitor associerad med överkänslighet (se avsnitt Farmakodynamik). Utveckling av faktor IX-inhibitorer och överkänslighet (inklusive anafylaxi) har observerats efter marknadsintroduktion.

Pediatrisk population

Biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna. Se avsnitt Farmakodynamik för omfattning och ålderskaraktistika för säkerhetsdatabasen för barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Effekterna av högre doser av ALPROLIX än de rekommenderade har inte beskrivits.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Faktor IX är ett enkelkedjigt glykoprotein med en molekylmassa på cirka 55 000 dalton. Det är en vitamin-K-beroende koagulationsfaktor. Faktor IX aktiveras av faktor XIa i den inre koagulationsvägen och av komplexet faktor VII/vävnadsfaktor i den yttre vägen. Aktiverad faktor IX, i kombination med aktiverad faktor VIII, aktiverar faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas.

Hemofili B är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen till följd av minskade nivåer av faktor IX och leder till blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller som en följd av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivån av faktor IX, vilket möjliggör en temporär korrigerande av faktorbristen och korrigerande av blödningstendenserna.

ALPROLIX (eftrenonacog alfa) är ett långverkande helt rekombinant fusionsprotein som består av human koagulationsfaktor IX kovalent bunden till Fc-domänen i humant immunglobulin G1 och som produceras med rekombinant DNA-teknik.

Fc-regionen i humant immunglobulin G1 binder till den neonatala Fc-receptorn. Denna receptor uttrycks under hela livet som del i en naturlig transportväg som skyddar immunglobuliner från lysosomal nedbrytning genom att återföra dessa proteiner till cirkulationen, vilket leder till deras långa halveringstid i plasma.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten, effekten och farmakokinetiken för ALPROLIX utvärderades i 2 multinationella, öppna, pivotala studier hos

tidigare behandlade patienter (PTP): en fas 3-studie på vuxna och ungdomar, kallad studie I, och en pediatrik fas 3-studie kallad studie II (se Pediatrik population). Säkerhet och effekt för ALPROLIX utvärderades också hos tidigare obehandlade patienter (PUP) med svår hemofili B (studie IV), se Pediatrik population.

Studie I jämförde effekten av 2 profylaktiska behandlingsregimer (fast veckointervall med dosering på 50 IU/kg och individanpassat intervall med 100 IU/kg med start var 10:e dag) med behandling vid behov. Studien rekryterade totalt 123 tidigare behandlade manliga patienter (12-71 år) med svår hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Samtliga patienter fick behandling med ALPROLIX och följdes i upp till 77 veckor.

Av 123 försökspersoner som avslutade studie I rekryterades 93 till studie III (förlängningsstudie) med median för total uppföljningstid på 6,5 år.

Anmärkning: Annualiserade blödningsfrekvenser (ABR) är inte jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Profylax med fast veckointervall och individanpassat intervall

Medianveckodosen för försökspersoner i gruppen med fast veckointervall var 45,17 IU/kg (interkvartilintervall [IQR] 38,1-53,7) i studie I. Motsvarande median för ABR hos försökspersoner som var utvärderbara för effekt var 2,95 (IQR: 1,01-4,35) och kvarstod under studie III (1,85 [IQR: 0,76-4,0]). Försökspersoner hade en median på 0,38 (IQR: 0,00-1,43) för spontana ledblödningar i studie III.

För försökspersoner i gruppen med individanpassat intervall var mediandoseringsintervallet 12,53 dagar (IQR: 10,4-13,4) i studie I. Motsvarande median för ABR var 1,38 (IQR: 0,00-3,43) och kvarstod under studie III (1,85 [IQR: 0,76-4,0]).

Doseringsintervall och faktorkonsumtion kvarstod i studie III (förlängningsstudie) jämfört med studie I för de båda profylaktiska regimerna.

42 % av försökspersonerna som fick individanpassad profylax och 23,0 % av försökspersonerna som fick veckovis profylax upplevde inga blödningsepisoder under behandlingen. I armen som fick individanpassad profylax var andelen försökspersoner med ≥ 1 målled lägre vid baslinjen än i armen som fick veckovis profylax (27,6 % respektive 57,1 %).

Behandling av blödning

Av de 636 blödningshändelser som observerades under studie I kontrollerades 90,4 % med 1 injektion och totalt 97,3 % med 2 eller färre injektioner. Medianen för genomsnittlig dos per injektion för att behandla en blödningsepisod var 46,07 (IQR: 32,86-57,03) IU/kg. Den totala mediandosen för att behandla en blödningsepisod var 51,47 IU/kg (IQR: 35,21-61,73) i armen med veckovis profylax, 49,62 IU/kg (IQR: 35,71-94,82) i armen med individanpassad profylax och 46,58 IU (IQR: 33,33-59,41) i armen med behandling vid behov.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylax)

Sammanlagt utfördes och bedömdes 35 större kirurgiska ingrepp hos 22 försökspersoner (21 vuxna och ungdomar och 1 pediatrik patient <12 år) i studie I och studie III. Av de 35 större operationerna krävde 28 operationer (80,0 %) en preoperativ

singeldos för att upprätthålla hemostas under operationen. Medianen för genomsnittsdosen per injektion för att upprätthålla hemostas var 94,7 IU/kg (intervall 49-152 IU/kg). Den totala dosen på operationsdagen varierade mellan 49 och 341 IU/kg och den totala dosen under den 14 dagars perioperativa perioden varierade mellan 60 och 1 947 IU/kg.

Det hemostatiska svaret bedömdes som utmärkt eller bra vid 100 % av de större operationerna.

Pediatrik population

Studie II rekryterade totalt 30 tidigare behandlade manliga pediatrika patienter med svår hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Patienterna var yngre än 12 år (15 var < 6 år och 15 var 6- < 12 år). Samtliga patienter fick behandling med ALPROLIX och följdes i upp till 52 veckor.

Samtliga 30 patienter behandlades med ALPROLIX enligt en profylaktisk doseringsregim som inleddes med 50-60 IU/kg var 7:e dag och som justerades till en maximal dos på 100 IU/kg och ett minimalt doseringsintervall på en gång i veckan och ett maximalt doseringsintervall på två gånger i veckan. Av 30 patienter som avslutade studie II rekryterades 27 till studie III (förlängningsstudie). Mediantiden i studie II + III var 2,88 år och medianantal för exponeringsdagar var 166.

Studie IV rekryterade 33 tidigare obehandlade pediatrika patienter (PUP) med svår hemofili B (≤ 2 % endogen FIX-aktivitet). Medianåldern vid rekrytering var 0,6 år (intervall 0,08 till 2 år); 78,8 % av försökspersonerna var under 1 år. Totalt medianantal för

veckor på ALPROLIX var 83,01 (intervall 6,7 till 226,7 veckor) och totalt medianantal för exponeringsdagar var 76 dagar (intervall 1 till 137 dagar).

Individanpassad profylaxregim

I studie II var medianen för genomsnittlig veckodos av ALPROLIX 59,40 IU/kg (interkvartilintervall, 52,95 till 64,78 IU/kg) för försökspersoner i åldern <6 år och 57,78 IU/kg (interkvartilintervall, 51,67 till 65,01 IU/kg) för försökspersoner i åldern 6 till <12 år. Mediandoseringsintervallet var 6,99 dagar (interkvartilintervall, 6,94 till 7,03) utan någon skillnad i mediandoseringsintervallet mellan ålderskohorterna. Med undantag av en patient vars sista förskrivna dos var 100 IU/kg var 5:e dag, var de övriga 29 patienternas sista förskrivna doser upp till 70 IU/kg var 7:e dag. 33 % av de pediatrika patienterna upplevde ingen blödningsepisod. Doseringsintervall och faktorkonsumtion kvarstod i studie III jämfört med studie II.

Medianen för annualiserade blödningsfrekvenser hos försökspersoner <12 år som var utvärderbara för effekt var 1,97 (interkvartilintervall 0,00 till 3,13) i studie II och kvarstod under studie III (förlängningsstudie).

Hos PUP (studie IV) var medianen för genomsnittlig veckodos av ALPROLIX 57,96 IU/kg (interkvartilintervall 52,45 till 65,06 IU/kg) och medianen för genomsnittligt doseringsintervall var 7 dagar (interkvartilintervall 6,95 till 7,12 dagar). Doseringsintervall och faktorkonsumtion kvarstod i studie IV jämfört med studie II och III. Hos PUP som fick profylaktisk behandling upplevde 8 (28,6 %) av

försökspersonerna inte några blödningsepisoder. Total median ABR hos försökspersoner i den profylaktiska behandlingsregimen var 1,24 (interkvartilintervall 0,0 till 2,49).

Behandling av blödningsepisoder

Av de 60 blödningshändelser som observerades under studie II kontrollerades 75 % med 1 injektion och totalt 91,7 % med 2 eller färre injektioner. Medianen för genomsnittlig dos per injektion för att behandla en blödningsepisod var 63,51 (interkvartilintervall, 48,92 till 99,44) IU/kg. Medianen för total dos för att behandla en blödningsepisod var 68,22 IU/kg (interkvartilintervall, 50,89 till 126,19).

Av de 58 blödningshändelser som observerades hos PUP som fick profylaktisk behandling i studie IV kontrollerades 87,9 % med 1 injektion och totalt 96,6 % av blödningsepisoderna kontrollerades med 2 eller färre injektioner. Medianen för genomsnittlig dos per injektion för att behandla en blödningsepisod var 71,92 IU/kg (interkvartilintervall 52,45 till 100,81 IU/kg). Medianen för total dos för att behandla en blödningsepisod var 78,74 IU/kg (interkvartilintervall 53,57 till 104,90 IU/kg).

Farmakokinetik

Alla farmakokinetiska studier med ALPROLIX utfördes på tidigare behandlade patienter med svår hemofili B. Data presenterade i detta avsnitt erhöles med enstegs koagulationstest med ett kiseldioxidbaserat aPTT-reagens kalibrerat mot standarder för faktor IX i plasma.

Farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos 22 försökspersoner (≥ 19 år) som fick ALPROLIX (rFIXFc). Efter en washout-period på

minst 120 timmar (5 dagar) fick försökspersonerna en engångsdos på 50 IU/kg. Farmakokinetiska prover togs före dosering och därefter vid 11 tidpunkter upp till 240 timmar (10 dagar) efter dosering. Farmakokinetiska parametrar i den icke-kompartmentella analysen efter en dos på 50 IU/kg ALPROLIX visas i tabell 3.

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar för ALPROLIX (dosen 50 IU/kg)

Farmakokinetiska parametrar ¹	ALPROLIX (95 % KI)
	N=22
Inkrementellt utbyte (IU/dl per IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/dos (IU*tim/dl per IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/tim/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _{1/2} (tim)	77,60 (70,05-85,95)
t _{1/2α} (tim) ²	5,03 (3,20-7,89)
t _{1/2β} (tim) ²	82,12 (71,39-94,46)
MRT (tim)	95,82 (88,44-106,21)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
	11,22

Tid till 1 % (dagar) ²	(10,20-12,35)
-----------------------------------	---------------

¹ Farmakokinetiska parametrar visas som geometriska medelvärden (95 % KI)

² Dessa farmakokinetiska parametrar erhöles från den kompartmentella analysen

Förkortningar: KI = konfidensintervall; $C_{\max}$ = maximal aktivitet; AUC = ytan under kurvan för FIX-aktivitet över tid; $t_{1/2}$ = terminal halveringstid; $t_{1/2\alpha}$ = halveringstid i distributionsfasen, $t_{1/2\beta}$ = halveringstid i elimineringsfasen, CL = clearance; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state; MRT = mean residence time.

Halveringstiden i elimineringsfasen (82 timmar) påverkas av Fc-regionen, som i djurmodeller visades medieras av den neonatala Fc-receptorns återföringsvägar.

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades på basis av FIX-aktivitetsdata från 161 försökspersoner i alla åldrar (2-76 år) som vägde mellan 12,5 kg och 186,7 kg i tre kliniska studier (12 försökspersoner i en fas 1/2a-studie, 123 försökspersoner i studie I och 26 försökspersoner i studie II). Beräknat CL (clearance) för en typisk 70 kg vuxen är 2,30 dl/tim och distributionsvolymen vid steady state är 194,8 dl. Observerad genomsnittlig (SD) aktivitetstidsprofil efter en engångsdos av ALPROLIX hos patienter med svår hemofili B visas nedan (se tabell 4).

Tabell 4: Observerad genomsnittlig (SD) FIX-aktivitet [IU/dl] efter en engångsdos ALPROLIX¹ (rFIXFc) för patienter ≥ 12 år

Dos (IU/kg)	10 min	1 tim	3 tim	6 tim	24 tim	48 tim	96 tim	144 tim	168 tim	192 tim	240 tim	288 tim
50	52,9 (30, 6)	34,5 (7,3)	28,7 (6,7)	25,1 (5,1)	15,1 (3,9)	9,7 (3,0)	5,0 (1,6)	3,4 (1,1)	3,2 (1,9)	2,6 (1,0)	2,1 (0,9)	NA
100	112 (24)	NA	77,1 (12, 8)	NA	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	NA	4,81 (1,6 7)	NA	2,86 (0,9 8)	2,30 (0,9 4)

¹ Se avsnitt Dosering; NA: Ej tillgängligt

Pediatriisk population

Farmakokinetiska parametrar för ALPROLIX fastställdes för ungdomar i studie I (farmakokinetisk provtagning utfördes före dosering följt av bedömning vid flera tidpunkter upp till 336 timmar [14 dagar] efter dosering) och för barn i studie II (farmakokinetisk provtagning utfördes före dosering följt av bedömning vid 7 tidpunkter upp till 168 timmar [7 dagar] efter dosering). I tabell 5 visas farmakokinetiska parametrar beräknade från pediatriiska data för 35 försökspersoner under 18 års ålder.

Tabell 5: Jämförelse av PK-parametrar för ALPROLIX (rFIXFc) per ålderskategori

PK-parametrar ¹	Studie II		Studie I
	<6 år (2, 4)	6-<12 år (6, 10)	12-<18 år (12, 17)
	N = 11	N = 13	N = 11
IR (IU/dl per IU/kg)			

	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/dos (IU*tim/dl per IU/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t_{1/2} (tim)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (tim)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/tim/kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
Vss (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

¹PK-parametrar från icke-kompartmentell analys visas som geometriska medelvärden (95 % KI)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; IR = inkrementellt utbyte; AUC = ytan under kurvan för FIX-aktivitet över tiden; t_{1/2} = terminal halveringstid; MRT = mean residence time; CL = clearance; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende trombogenicitet hos kanin (Wesslers stasismodell) och allmäntoxicitet (vilka inkluderade bedömning av lokal toxicitet, manliga reproduktionsorgan och elektrokardiografiska parametrar) hos råtta och apa visade inte några särskilda risker för människa. Studier för att undersöka gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter eller effekter på embryofetal utveckling har inte utförts. En studie av

placentapassage visade att eftrenonacog alfa (rFIXFc) passerar placenta i små mängder hos mus.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

ALPROLIX 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 250 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa).

ALPROLIX innehåller cirka 250 IU (50 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa efter beredning.

ALPROLIX 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa).

ALPROLIX innehåller cirka 500 IU (100 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa efter beredning.

ALPROLIX 1000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa).

ALPROLIX innehåller cirka 1000 IU (200 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa efter beredning.

ALPROLIX 2000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa).

ALPROLIX innehåller cirka 2000 IU (400 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa efter beredning.

ALPROLIX 3000 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 3000 IU human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa (eftrenonacogum alfa).

ALPROLIX innehåller cirka 3000 IU (600 IU/ml) human koagulationsfaktor IX (rDNA) eftrenonacog alfa efter beredning.

Styrkan (IU) fastställs med användning av den europeiska farmakopéns enstegs koagulationstest. Den specifika aktiviteten för ALPROLIX är 55-84 IU/mg protein.

Eftrenonacog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor IX, Fc-fusionsprotein [rFIXFc]) har 867 aminosyror. Det är en faktorprodukt med hög renhetsgrad framställd med rekombinant DNA-teknik i en human embryonal njurcellslinje (HEK) utan tillsats av något exogent protein från människa eller djur i cellodlingen, reningen eller den slutliga formuleringen.

Hjälpämne med känd effekt

0,3 mmol (6,4 mg) natrium per injektionsflaska.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Histidin

Mannitol

Polysorbat 20

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Endast medföljande infusionsset ska användas eftersom behandlingssvikt kan uppstå som en följd av adsorption av koagulationsfaktor IX till ytorna på insidan av viss injektionsutrustning.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Under hållbarhetstiden kan produkten förvaras vid rumstemperatur (högst 30 °C) under en sammanhängande period på högst 6 månader. Det datum då produkten tas ut ur kylskåp ska antecknas på kartongen. Efter förvaring i rumstemperatur får produkten inte sättas in i kylskåp på nytt. Produkten ska inte användas efter det utgångsdatum som är tryckt på injektionsflaskan eller 6 månader efter att kartongen tagits ut ur kylskåp, beroende på vad som inträffar först.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur (högst 30 °C). Om produkten inte används inom 6 timmar måste den kasseras. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden. Skyddas mot direkt solljus.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret till injektionsvätska i varje injektionsflaska måste beredas med den medföljande vätskan (natriumkloridlösning) från den förfyllda sprutan via den sterila adaptern för injektionsflaskor för beredning.

Injektionsflaskan ska snurras varsamt tills allt pulver har lösts upp.

Den färdigberedda lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Färdigberett läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningar som är grumliga eller innehåller fällning ska inte användas.

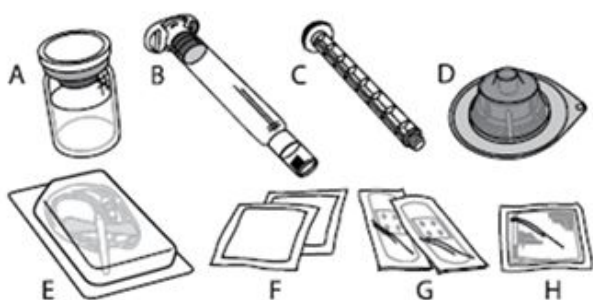
Denna produkt är endast avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar om beredning och administrering

Tillvägagångssättet nedan beskriver beredning och administrering av ALPROLIX.

ALPROLIX administreras som en intravenös (i.v.) injektion efter att pulvret till injektionsvätska har lösts upp i den vätska som medföljer i den förfyllda sprutan. Förpackningen med ALPROLIX innehåller:



- A) 1 injektionsflaska med pulver
- B) 5 ml vätska i förfylld spruta
- C) 1 kolvstång
- D) 1 adapter för injektionsflaskor
- E) 1 infusionsset
- F) 2 spritkompresser
- G) 2 plåster
- H) 1 gasvävskompress

ALPROLIX ska inte blandas med andra vätskor för injektion eller infusion.

Tvätta händerna innan du öppnar förpackningen.

Beredning:

1. Kontrollera namnet och styrkan på förpackningen för att försäkra dig om att den innehåller rätt läkemedel. Kontrollera utgångsdatumet på kartongen med ALPROLIX. Använd inte om utgångsdatumet har passerats.

2. Om ALPROLIX har förvarats i kylskåp, låt injektionsflaskan med ALPROLIX (A) och sprutan med vätska (B) uppnå rumstemperatur före användning. Tillför inte extern värme.

3. Ställ injektionsflaskan på en ren, plan yta. Ta av snäpplocket av plast från injektionsflaskan.

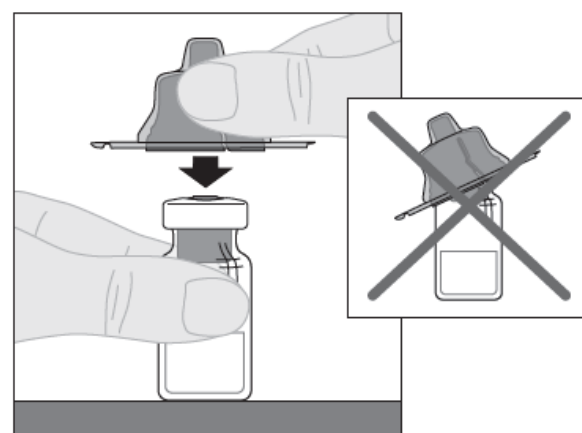


4. Torka av injektionsflaskans ovandel med en av spritkompresserna (F) som ingår i förpackningen och låt lufttorka. Vidrör inte injektionsflaskans ovandel och låt ingenting annat nudda den efter att den har torkats av.

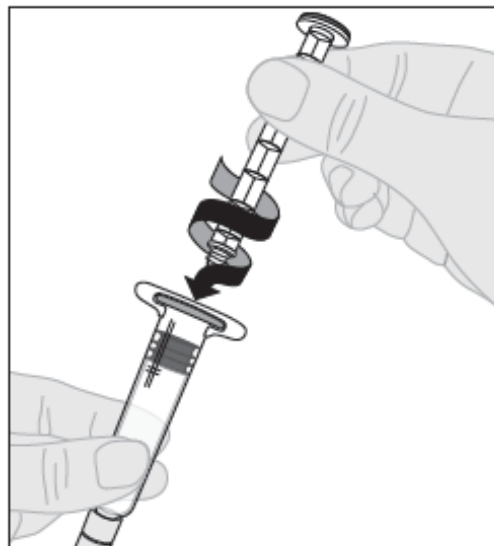


5. Riv av skyddspappret från den genomskinliga plastadaptern för injektionsflaskor (D). Ta inte ut adaptern från skyddslocket. Vidrör inte insidan av förpackningen med adaptern för injektionsflaskor.

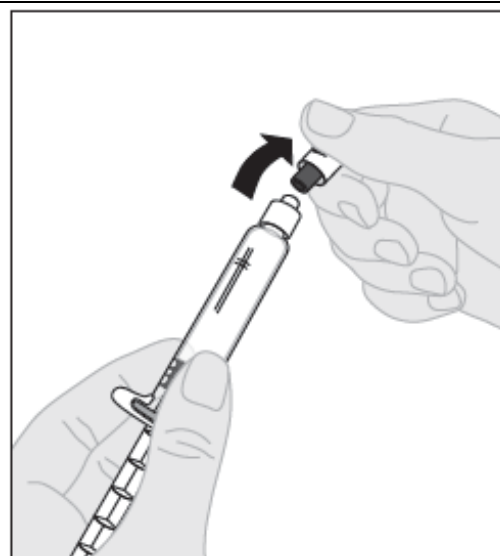
6. Placera injektionsflaskan på en plan yta. Håll adaptern för injektionsflaskor i skyddslocket och placera den rakt över injektionsflaskans ovandel. Tryck ned adaptern med en bestämd rörelse tills den snäpper fast på injektionsflaskans ovandel så att adaptorns spets penetrerar injektionsflaskans propp.



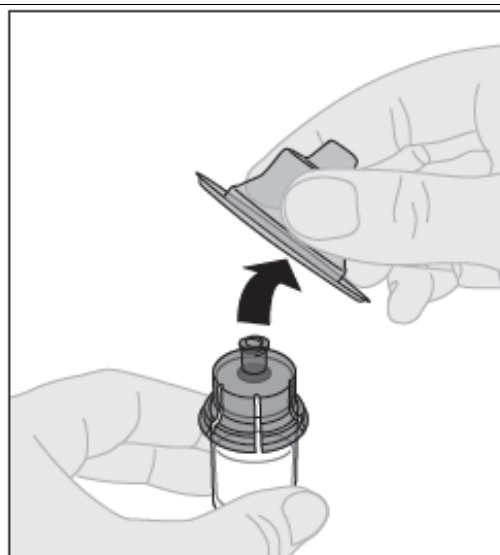
7. Sätt fast kolvstången (C) på sprutan med vätska genom att föra in kolvstångens spets i öppningen på sprutkolven. Vrid kolvstången medurs med en bestämd rörelse tills den sitter stadigt i sprutkolven.



8. Bryt av det vita, manipulationssäkra plastlocket från sprutan med vätska genom att böja perforeringslocket tills det bryts av. Lägg locket åt sidan med ovansidan nedåt på en plan yta. Vidrör inte insidan av locket eller sprutspetsen.

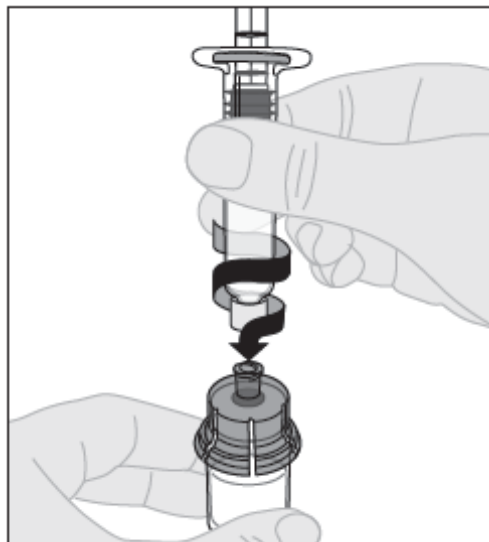


9. Lyft bort skyddslocket från adaptorn och kasta det.

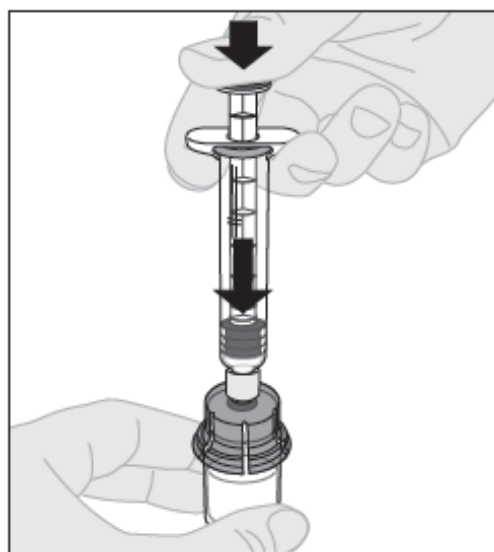


10. Anslut sprutan med vätska till adaptorn för injektionsflaskor genom att föra in sprutans spets i öppningen på adaptorn. Skjut in

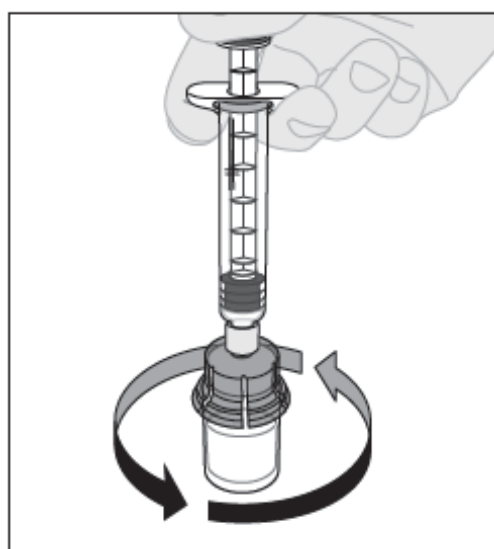
och vrid sprutan medurs med en bestämd rörelse tills den sitter stadigt.



11. Tryck långsamt in kolvstängan så att all vätska injiceras i injektionsflaskan med ALPROLIX.

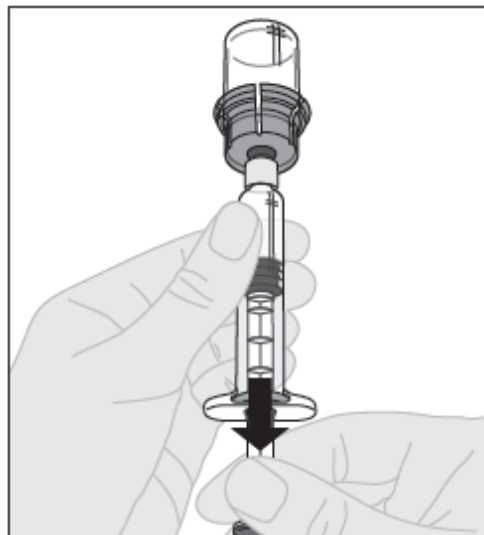


12. Låt sprutan sitta kvar i adaptorn med kolvstängan intryckt och snurra injektionsflaskan varsamt tills pulvret har lösts upp. Skaka inte.



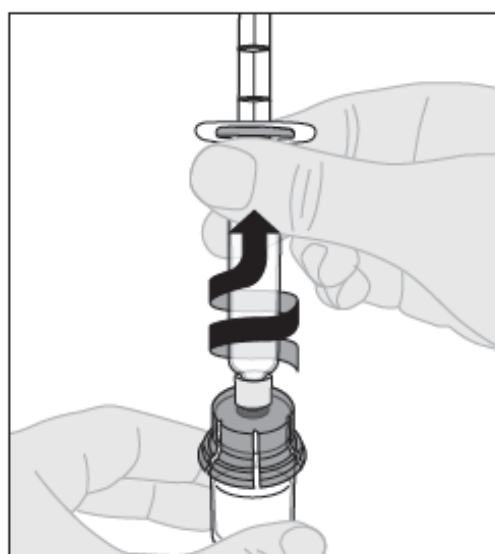
13. Den färdiga lösningen måste inspekteras visuellt före administrering. Lösningen ska vara klar till svagt pärlemorskimrande och färglös. Använd inte lösningen om den är grumlig eller innehåller synliga partiklar.

14. Kontrollera att sprutkolven fortfarande är helt intryckt och vänd injektionsflaskan upp och ned. Dra långsamt ut kolvstången för att dra ut all lösning genom adaptern för injektionsflaskor in i sprutan.



Obs! Om du använder mer än en injektionsflaska med ALPROLIX per injektion ska varje injektionsflaska beredas separat enligt föregående anvisningar (steg 1 till 13) och sprutan med vätska tas bort medan adaptern för injektionsflaskor lämnas kvar på plats. En enda stor luerlock-spruta kan användas till att dra upp det beredda innehållet i de enskilda injektionsflaskorna.

15. Lossa sprutan från adaptern för injektionsflaskor genom att varsamt dra och vrida injektionsflaskan moturs.



16. Kasta injektionsflaskan och adaptern.

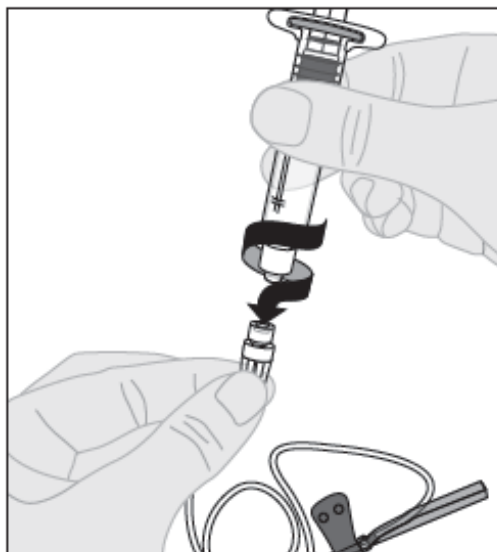
Obs! Om lösningen inte ska användas omedelbart, ska sprutlocket varsamt sättas tillbaka på sprutspetsen. Vidrör inte sprutspetsen eller lockets insida.

Efter beredning kan ALPROLIX förvaras i rumstemperatur i upp till 6 timmar före administrering. Efter denna tid ska färdigberedd ALPROLIX kasseras. Skydda mot direkt solljus.

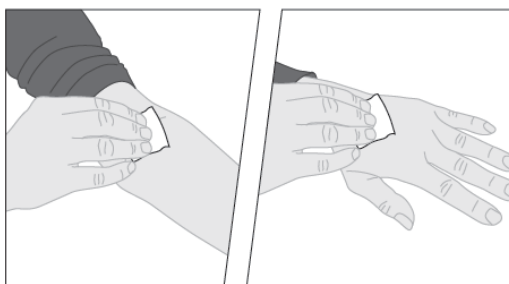
Administrering (intravenös injektion)

ALPROLIX ska administreras med infusionssetet (E) som ingår i förpackningen.

1. Öppna förpackningen med infusionssetet och ta av locket i änden av slangen. Anslut sprutan med färdigberedd ALPROLIX-lösning till änden på infusionssetets slang genom att vrida medurs.



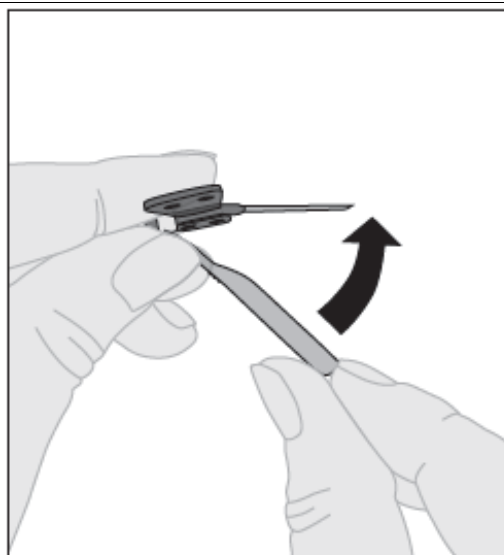
2. Sätt vid behov på en stasslang och förbered injektionsstället genom att tvätta huden noga med den andra spritkompressen som ingår i förpackningen.



3. Avlägsna eventuell luft i infusionssetets slang genom att långsamt trycka in kolvstången tills vätskan har nått infusionssetets nål. Tryck inte ut lösningen genom nålen. Ta av det genomskinliga skyddslocket av plast från nålen.

4. Stick in infusionssetets nål i en ven enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar och ta bort stasslangen. Om du vill kan du använda ett av plåstren (G) som ingår i förpackningen för att fästa nålens plastvingar vid injektionsstället. Det färdigberedda läkemedlet ska injiceras intravenöst under flera minuter. Läkaren kan ändra den rekommenderade injektionshastigheten för att den ska bli behagligare för dig.

5. När injektionen är avslutad och nålen dragits ut ska du fälla nålskyddet över nålen och snäppa fast det.



6. Kasta den använda nålen, eventuell överbliven lösning, sprutan och den tomma injektionsflaskan i en lämplig behållare för medicinskt avfall eftersom dessa föremål kan skada andra om de inte kastas på rätt sätt. Återanvänd inte någon utrustning.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka.

Vätska: Klar och färglös lösning.

pH: 6,5 till 7,5

Osmolalitet: 255 till 345 mosm/kg

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka. Vätska: Klar och färglös lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 2551:81, F, Övriga
förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka. Vätska: Klar och färglös lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 5055:38, F, Övriga
förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka. Vätska: Klar och färglös lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 10062:50, F, Övriga
förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka. Vätska: Klar och färglös lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 20076:75, F, Övriga
förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3000 IE Pulver: frystorkat, vitt till benvitt pulver eller kaka. Vätska: Klar och färglös lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 30091:-, F, Övriga
förskrivare: tandläkare