

ADYNOVI



Takeda Pharma

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE/2 ml
(Vitt till benvitt kornigt pulver och klar och färglös lösning.)

Hemostatika, koagulationsfaktor VIII

Aktiv substans:

Rurioktokog alfa pegol

ATC-kod:

B02BD02

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

ADYNOVI pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE/2 ml, 250 IE/2 ml och 500 IE/2 ml

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

Texten är baserad på produktresumé: 07/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Behandling av och profylax mot blödning hos patienter som är 12 år eller äldre med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot modernmolekylen oktokog alfa eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Känd allergisk reaktion mot mus- eller hamsterprotein.

Dosering

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

Tidigare obehandlade patienter

Säkerhet och effekt av ADYNOVI hos tidigare obehandlade patienter har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Behandlingsövervakning

Under behandlingens gång bör lämplig mätning av faktor VIII-nivåerna utföras för att ge vägledning om vilken dos som ska administreras och hur ofta infusionerna ska göras. Enskilda patienter kan svara olika på faktor VIII och uppvisa olika halveringstid och olika grad av ökade faktor VIII-nivåer. Dos som baseras på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga och överviktiga patienter. Vid större kirurgiska ingrepp är noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationstest (faktor VIII-aktivitet i plasma) nödvändig.

En fältstudie har indikerat att faktor VIII-nivåerna i plasma kan övervakas antingen med en kromogen substratanalys eller med ett en-stegs koagulationstest, vilket rutinmässigt används i laboratorium.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingsens längd beror på faktor VIII-bristens svårighetsgrad, blödningens lokalisering och utbredning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter faktor VIII som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), som härleds från den aktuella WHO (Världshälsoorganisationen)-standarderna för koncentrat av faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i internationella enheter (enligt en internationell standard för faktor VIII i plasma). Det senare är att föredra.

En internationell enhet (IE) faktor VIII-aktivitet är likvärdigt med den mängd faktor VIII som finns i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Beräkningen av erforderlig dos av faktor VIII baseras på den empiriska upptäckten att 1 IE faktor VIII per kg kroppsvikt ökar aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Erforderlig dos fastställs med hjälp av följande formel:

Erforderligt antal internationella enheter (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor VIII (%) x 0,5

Den administrerade dosen och administreringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i det enskilda fallet.

Vid följande hemorragiska händelser bör faktor VIII-aktiviteten inte understiga den givna aktivitetsnivån i plasma (i % av normalvärdet eller IE/dl) under motsvarande period.

Följande tabell 1 kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp:

Tabell 1: Vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp

Grad av blödning/typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Dosintervall (timmar)/behandlingsens längd (antal dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller blödning i munnen.	20 - 40	Upprepa injektionerna var 12:e till 24:e timme. Minst 1 dag tills blödningsepisoden (upplevd smärta) upphört eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom.	30 - 60	Upprepa injektionerna var 12:e till 24:e timme i 3-4 dagar eller längre tills smärtlindring uppnåtts och den akuta rörelsebegränsningen hävts.
Livshotande blödningar.	60 - 100	Upprepa injektionerna var 8:e till 24:e timme tills det kritiska tillståndet är över.
Kirurgiskt ingrepp		
<i>Mindre</i> Inklusive tandutdragning.	30 - 60	Var 24:e timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåtts.
<i>Större</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionerna var 8:e till 24:e timme tills sårläkning inträtt, fortsatt därefter behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att upprätthålla en faktor VIII-aktivitet på 30 %-60 % (IE/dl).

Profylax

För långtidsprofylax rekommenderas en dos på 40 till 50 IE ADYNOVI per kg kroppsvikt två gånger i veckan med 3-4 dagars intervall. Justering av doser och administreringsintervall kan övervägas beroende på uppnådda FVIII-nivåer och individuell blödningstendens (se avsnitt Farmakodynamik, Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Doseringen för användning vid behov är densamma för pediatrika patienter (12 till 18 år) som för vuxna patienter. Profylaktisk behandling av patienter från 12 till <18 år är likadan som för vuxna patienter. Aktuella tillgängliga data för patienter under 12 års ålder beskrivs i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik. Justering av doser och administreringsintervall kan övervägas beroende på uppnådda FVIII-nivåer och individuell blödningstendens (se avsnitt Farmakodynamik, Farmakokinetik).

Administreringsätt

ADYNOVI är avsett för intravenös användning

Administreringshastigheten bör bestämmas med hänsyn till patientens tillstånd, maximalt 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 tillverknings-satsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats med ADYNOVI. Läkemedlet innehåller spår av mus- och hamsterprotein. Vid symptom på överkänslighet ska patienterna instrueras att omedelbart sluta använda läkemedlet och kontakta läkare. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, bland annat nässelutslag, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi.

I händelse av chock ska medicinsk standardbehandling för chock tillämpas.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men kvarstår genom livet, även om risken är låg.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte fås under kontroll trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Immuntoleransinduktion (ITI)

Det finns inga tillgängliga kliniska data för användning av ADYNOVI vid ITI.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer under behandlingen

Om en central venkateter (CVAD) krävs bör hänsyn tas till risken för komplikationer i relation till denna, inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället.

Överväganden avseende hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller upp till 12,42 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,62 % av WHO:s rekommenderade högsta dagliga intag på 2 g natrium för vuxna. Beroende på kroppsvikt och dosering kan patienten tilldelas mer än en flaska. Detta måste beaktas för patienter som äter en kost med reducerat natriumintag.

Det rekommenderas starkt att dokumentera läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer varje gång ADYNOVI administreras till en patient för att skapa en koppling mellan patienten och läkemedelssatsen.

Pediatrik population

Informationen om varningar och försiktighet gäller både vuxna och barn.

Interaktioner

Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor VIII-läkemedel (rDNA) och andra läkemedel har rapporterats.

Graviditet

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med faktor VIII. Då hemofili A är mycket sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under graviditet. Därför ska faktor VIII användas under graviditet endast då ett uttalat behov föreligger.

Amning

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med faktor VIII. Då hemofili A är mycket sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under amning. Därför ska faktor VIII användas under amning endast då ett uttalat behov föreligger.

Trafik

ADYNOVI har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Överkänslighetsreaktioner eller allergiska reaktioner (som kan innefatta angioödem, brännande och stickande känsla vid injektionsstället, frossa, vallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) har observerats i sällsynta fall och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive ADYNOVI. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialiserat hemofilicenter (se avsnitt Farmakodynamik).

Tabell med biverkningar

Säkerheten hos ADYNOVI har utvärderats hos 365 tidigare behandlade patienter med svår hemofili A (faktor VIII-nivå lägre än 1 % av normaltillståndet) som fick minst en dos av ADYNOVI i 6 slutförda prospektiva, öppna kliniska multicenterstudier och 1 pågående klinisk studie.

Nedanstående tabell presenteras efter klassificering av organsystem enligt MedDRA (systemorganklass och föredragen term).

Frekvenserna har utvärderats enligt följande konvention: 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). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats för ADYNOVI

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Faktor VIII-inhibering	Mindre vanliga (PTP)*
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
	Anafylaktisk reaktion**	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
Ögon	Okulär hyperemi	Mindre vanliga
Blodkärl	Rodnad	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga
	Illamående	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Vanliga
	Kliande utslag	Mindre vanliga
	Urtikaria	Vanliga
Undersökningar	Ökat antal eosinofiler	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion	Mindre vanliga

* Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = tidigare behandlade patienter.
 Frekvenserna som anges beräknades utifrån alla biverkningar, både relaterade och orelaterade.
 ** Biverkning som identifierats under övervakning efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av ett urval av biverkningar

Överkänslighet

Den observerade biverkningen överkänslighet bestod av ett lindrigt, övergående, ej allvarligt utslag som uppstod hos en tvåårig patient som tidigare hade utvecklat utslag under behandlingen med ADYNOVI.

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna. Säkerheten hos ADYNOVI har utvärderats hos 38 patienter < 6 år och 34 patienter 6 till <12 år som sammantaget ackumulerat 2880 exponeringsdagar respektive 2975 exponeringsdagar. Medelåldern (SD) var 3,3 (1,55) respektive 8,1 (1,92) år.

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

Inga symtom på överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats.

Farmakodynamik

Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrand-faktor) med olika fysiologiska funktioner. Vid infusion till en patient med hemofili binds faktor VIII till von Willebrand-faktor i patientens blodomlopp. Aktiverad faktor VIII agerar som en co-faktor för aktiverad faktor IX, vilken påskyndar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och en koagel kan bildas. Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor VIII-aktivitet och resulterar i blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller till följd av oavsiktligt eller kirurgiskt trauma. Plasmanivåerna av faktor VIII kan höjas genom substitutionsbehandling och därmed ge en tillfällig korrigerande av faktor VIII-bristen och blödningstendensen.

Rurioktokog alfa pegol är pegylerad rekombinant humanfaktor VIII med förlängd halveringstid. Rurioktokog alfa pegol är ett kovalent konjugat av oktokog alfa som består av 2 332 aminosyror med PEG-reagens (polyetylen glykol) (MW 20 kDa). Behandlingsaktiviteten i rurioktokog alfa pegol kommer från oktokog alfa som framställs med rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler). Oktokog alfa konjugeras sedan kovalent med PEG-reagenset. PEG-komponenten konjugeras till oktokog alfa för att öka halveringstiden i plasma.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten, effekten och farmakokinetiken hos ADYNOVI har utvärderats i en pivotal, prospektiv, öppen klinisk multicenterstudie som jämförde effekten hos en profylaktisk behandlingsregim två gånger i veckan med behandling vid behov, och fastställde den hemostatiska effekten vid behandling av blödningsepisoder. Totalt 137 manliga PTP (12 till 65 år) med svår hemofili A fick minst en infusion med ADYNOVI. 25 av de 137 patienterna var ungdomar (12 till under 18 år).

Immunogenicitet

Ingen av patienterna som deltog i en eller flera av 6 avslutade kliniska studier med tidigare behandlade patienter (PTP) utvecklade kvarstående neutraliserande (hämmande) antikroppar mot FVIII på $\geq 0,6$ BE/ml (baserat på Nijmegen-variationen av Bethesda-analysen). En patient utvecklade en övergående FVIII-inhibitor vid den lägsta positivitetsgränsen (0,6 BE) under personanpassad profylax med inriktning på en FVIII-nivå på 8–12 %.

Från en pågående studie med tidigare obehandlade patienter < 6 år med svår hemofili A mottogs preliminära rapporter om 9 fall av FVIII-inhibitorutveckling förknippad med behandling med ADYNOVI.

Profylaxbehandling

Patienterna fick antingen profylaxbehandling (n = 120) med ADYNOVI vid en dos på 40–50 IE per kg två gånger i veckan eller behandling vid behov (n = 17) med ADYNOVI vid en dos på 10–60 IE per kg under 6 månader. Mediandosintervallet var 3,6 dagar och medeldosen (SD) var 48,7 (4,4) IE/kg. 118 av 120 (98 %) profylaxpatienter fortsatte med den inledande rekommenderade regimen utan dosjustering, och 2 patienter ökade sin dos till 60 IE/kg under profylaxen på grund av blödningar i målleder.

I populationen enligt protokoll (dvs. med dosering enligt de protokollspecifika doseringskraven) följde totalt 101 patienter en dosregim med behandling två gånger i veckan i profylaxgruppen, och 17 patienter behandlades episodiskt i vid-behov-gruppen. Medianvärdet för årsberäknad blödningsfrekvens (ABR) i vid-behov-behandlingsgruppen var 41,5 jämfört med 1,9 i profylaxregimen med behandling två gånger i veckan. Medianvärdet för årsberäknad ledblödningsfrekvens (joint ABR) (Q1; Q3) i vid-behov-gruppen var 38,1 (24,5; 44,6) jämfört med 0,0 (0,0; 2,0) vid profylax, och medianvärdet för spontan ABR var 21,6 (11,2; 33,2) i vid-behov-gruppen jämfört med 0,0 (0,0; 2,2) vid profylax. Resultaten för hela analyspopulationen liknade resultaten för populationen enligt protokoll. Observera att ABR inte är jämförbart mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

40 av 101 patienter (40 %) upplevde inga blödningsepisoder, 58 av 101 patienter (57 %) upplevde inga blödningsepisoder i leder och 58 av 101 patienter (57 %) upplevde inga spontana blödningsepisoder i profylaxgruppen. Alla patienter i vid-behov-gruppen upplevde en blödningsepisod, som inkluderade en ledblödning eller en spontan blödning.

Behandling av blödningsepisoder

Totalt 518 blödningsepisoder behandlades med ADYNOVI i populationen enligt protokoll. Av dessa inträffade 361 blödningsepisoder (n = 17 patienter) i vid-behov-gruppen och 157 (n = 61 patienter) i profylaxgruppen. Mediandosenen per infusion vid behandling av alla blödningsepisoder i populationen enligt protokoll var 32,0 (interkvartilintervall (IQR): 21,5) IE per kg. I genomsnitt kontrollerades 95,9 % av blödningsepisoderna med en till två infusioner och 85,5 % kontrollerades med endast en infusion. Av de 518 blödningsepisoderna rankades 96,1 % som utmärkt respons (fullständig smärtlindring och upphörande av objektiva tecken på blödning efter en infusion) eller god respons (definitiv smärtlindring och/eller förbättring av tecken på blödning efter en infusion) på behandlingen med ADYNOVI.

Pediatrik population < 12 år

Totalt 66 PTP med svår hemofili A fick doser (32 patienter < 6 år och 34 patienter mellan 6 och < 12 år) i den pediatrika studien. Profylaxregimen var 40 till 60 IE/kg ADYNOVI två gånger i veckan. Medeldosen (SD) var 54,3 (6,3) IE/kg och medianinfusionsfrekvensen per vecka var 1,87. Medianvärdet för total ABR

var 2,0 (IQR: 3,9) hos de 65 patienterna i populationen enligt protokoll och median-ABR för spontana blödningsepisoder och ledblödningsepisoder var båda 0 (IQR: 1,9). Tjugofyra av 65 patienter (37 %) upplevde inga blödningsepisoder, 47 av 65 patienter (72 %) upplevde inga blödningsepisoder i leder och 43 av 65 patienter (66 %) upplevde inga spontana blödningsepisoder i profylaxgruppen.

Av de 70 blödningsepisoder som observerades under den pediatrika studien kontrollerades 82,9 % med en infusion och 91,4 % kontrollerades med en eller två infusioner. Blödningskontrollen rankades som utmärkt (fullständig smärtlindring och upphörande av objektiva tecken på blödning efter en infusion) eller god (definitiv smärtlindring och/eller förbättring av tecken på blödning efter en infusion) vid 63 av 70 (90,0 %) blödningsepisoder.

Perioperativ vård (kirurgisk profylax)

Totalt 21 större operationer och 5 ytterligare mindre operationer utfördes och utvärderades hos 21 individuella patienter i kirurgistudien. För större operationer var den preoperativa laddningsdosen mellan 36 IE/kg och 109 IE/kg (median: 63 IE/kg) och den totala postoperativa dosen var mellan 186 IE/kg och 1320 IE/kg (median: 490 IE/kg). Medianvärdet för den totala dosen vid större operationer var 553 IE/kg (intervall: 248-1394 IE/kg) och medianvärdet för den totala dosen för mindre operationer var 106 IE/kg (intervall: 76-132 IE/kg).

Den perioperativa hemostatiska effekten rankades som utmärkt (blodförlusten var mindre än eller motsvarande den förväntade för samma typ av ingrepp hos en patient utan hemofili, och färre eller lika många blodkomponenter krävdes för transfusion som den förväntade mängden i populationen utan hemofili) för alla 26 (21 större, 5 mindre) ingrepp. Medianvärdet (IQR) för observerad intraoperativ blodförlust (n = 14) var 10,0 (20,0) ml jämfört med den förväntade genomsnittliga blodförlusten (n = 14) på 150,0 (140,0) ml för större ortopediska operationer.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ADYNOVI för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av medfödd faktor VIII-brist. Information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering.

Långvarig profylaxbehandling hos pediatrika och vuxna patienter

Säkerheten och effekten på längre sikt för ADYNOVI som profylax och behandling av blödningsepisoder utvärderades hos 216 pediatrika- och vuxna PTP med svår hemofili A som antingen tidigare deltagit i andra ADYNOVI-studier eller som var ADYNOVI-naiva. I den behandlade populationen fick patienterna en fast dos två gånger per vecka på 40 till 50 IE/kg i åldern ≥ 12 år eller på 40 till 60 IE/kg i åldern < 12 år. Dosen justerades upp till 80 IE/kg två gånger per vecka om det krävdes för att bibehålla FVIII-dalvärden på > 1 %. Patienter som valdes för en personanpassad (farmakokinetiskt skraddarsydd) profylaktisk regim fick doser på upp till 80 IE/kg per infusion som riktade in sig på FVIII-dalvärden på ≥ 3 % minst två gånger per vecka. ABR per profylaktisk regim, blödningsställe och etiologi anges i **tabell 3**.

Tabell 3: Årsberäknad blödningsfrekvens (ABR) enligt profylaktisk regim (ITT-population)

Etiologi blödningsställe	Två gånger per vecka (N=186)	Var 5:e dag (N=56)	Var 7:e dag (N=15)	PK-anpassad ^a (N=25)
	Medelvärde [Punktskattning 95 % konfidensintervall]			
Totalt	2,2 [1,85-2,69]	2,1 [1,54-2,86]	2,7 [1,44-5,20]	2,6 [1,70-4,08]
Led	1,2 [0,96-1,58]	1,1 [0,81-1,55]	2,0 [0,90-4,62]	1,4 [0,91-2,17]

Spontan	1,2 [0,92-1,56]	1,3 [0,87-2,01]	1,8 [0,78-4,06]	1,0 [0,54-1,71]
---------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Punktskattningar och 95 % konfidensintervall erhållna från en generaliserad linjär modell som passar en negativ binomialfördelning med logaritmisk länkfunktion.

Patienter som fick doser i flera regimer är inkluderade i summeringar för flera regimer.

Inkluderar alla patienter i studien (vuxna och pediatrika patienter < 18 år) för PK-anpassad dosering två gånger i veckan. Inga patienter < 12 år var inkluderade i var 5 & 7 dags dosering.

ITT = Intention to treat; N = antal patienter som inkluderades i analysen

a Riktat in sig på dalvärden för FVIII-aktivitet på ≥ 3 % av normal

Observera att ABR inte är jämförbart mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Hemostatisk effekt på längre sikt utvärderades i 910 blödningsepisoder som behandlades med ADYNOVI och bedömdes vara utmärkt eller bra i 88,5 % av blödningsepisoderna. I alla ålderskategorier och för både regim med fast dos och PK-anpassad dos bedömdes > 85 % av blödningsbehandlingarna som utmärkt eller bra. Majoriteten av blödningsepisoderna behandlades med en (74,0 %) eller två (15,4 %) infusioner.

Personanpassad profylax i den kliniska PROPEL-studien hos ungdomar och vuxna patienter

Säkerheten och effekten för ADYNOVI utvärderades i en prospektiv, randomiserad, öppen multicenterstudie med 121 (115 randomiserade) ungdomar (12-18 år) och vuxna PTP med svår hemofili A under en 12-månadersperiod. Studien jämförde 2 PK-vägledda profylaktiska dosregimer för ADYNOVI som riktade in sig på faktor VIII-dalvärden på 1-3 % med en dos två gånger per vecka (N=57) eller 8-12 % med en dos varannan dag (N=58), genom att utvärdera andelen av patienter som uppnådde en total ABR på 0 i studiens andra 6-månadersperiod.

De genomsnittliga profylaktiska doserna som administrerades i 1-3 %- och 8-12 %-dalvärdesarmen var 3 866,1 IE/kg per år [medelvärde (SD) infusioner/vecka = 2,3 (0,58)] respektive 7 532,8 IE/kg per år [(medelvärde (SD) infusioner/vecka = 3,6 (1,18)]. Efter dosjustering under den första 6-månadersperioden av profylax varierade mediandalvärdena i den andra 6-månadersperioden (baserat på en-stegs koagulationstest och beräknat till slutet av det planerade infusionsintervallet) från 2,10 IE/dl till 3,00 IE/dl i 1-3 %-dalvärdesarmen och från 10,70 IE/dl till 11,70 IE/dl i 8-12 %-dalvärdesarmen, vilket visar att dosering en i de 2 profylaxregimerna generellt var adekvat för att uppnå och bibehålla önskade FVIII-dalvärden.

Det primära effektmåttet av studien, proportion av patienter som totalt hade 0 ABR under den andra 6 månadersperioden, nåddes inte i ITT patient populationen ($p = 0,0545$) men uppnåddes i populationen enligt protokoll ($p = 0,0154$). Andelen randomiserade patienter med en total ABR, spontan ABR och spontan årsberäknad blödningsfrekvens i leder (AJBR) på 0 under studiens andra 6-månadersperiod anges i **tabell 4**.

Tabell 4: Årsberäknad blödningsfrekvens (ABR) på 0 – Studiens andra 6-månadersperiod

	Andel patienter utan blödningar under 6 månader [Punktskattning 95 % konfidensintervall]	
	ITT-population	
	1-3 %-dalvärde (N=57)	8-12 %-dalvärde (N=58)
Total ABR på 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontan ABR på 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontan AJBR på 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]

ABR = årsberäknad blödningsfrekvens. AJBR = årsberäknad blödningsfrekvens i leder.

Årsberäknad blödningsfrekvens fastställs genom att dela antalet blödningar med observationsperioden i år.

	Andel patienter utan blödningar under 6 månader [Punktskattning-95 % konfidensintervall]	
	Population enligt protokoll	
	1-3 %-dalvärde (N=52)	8-12 %-dalvärde (N=43)
Total ABR på 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontan ABR på 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontan AJBR på 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]

*ABR = årsberäknad blödningsfrekvens. AJBR = årsberäknad blödningsfrekvens i leder.
Population enligt protokoll = alla patienter som slutfört den andra 6-månadersperioden av profylaktisk behandling och som inte hade några större avvikelser från protokollet som påverkar studieresultatet.
Årsberäknad blödningsfrekvens fastställs genom att dela antalet blödningar med observationsperioden i år.*

Observera att ABR inte är jämförbart mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Total ABR, spontan ABR och spontan AJBR under studiens andra 6-månadersperiod anges i **tabell 5**.

Tabell 5: Årsberäknad blödningsfrekvens (ABR) – Studiens andra 6-månadersperiod

	(ITT-population)			
	1-3 %-dalvärde (N=57)		8-12 %-dalvärde (N=53)	
	Median	Medelvärde (SD)	Median	Medelvärde (SD)
Total ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontan ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontan AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)

*ABR = årsberäknad blödningsfrekvens. AJBR = årsberäknad blödningsfrekvens i leder.
Årsberäknad blödningsfrekvens fastställs genom att dela antalet blödningar med observationsperioden i år.*

	Population enligt protokoll			
	1-3 %-dalvärde (N=52)		8-12 %-dalvärde (N=43)	
	Median	Medelvärde (SD)	Median	Medelvärde (SD)
Total ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontan ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontan AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)

*ABR = årsberäknad blödningsfrekvens. AJBR = årsberäknad blödningsfrekvens i leder.
Population enligt protokoll = alla patienter som slutfört den andra 6-månadersperioden av profylaktisk behandling och som inte hade några större avvikelser från protokollet som påverkar studieresultatet.
Årsberäknad blödningsfrekvens fastställs genom att dela antalet blödningar med observationsperioden i år.*

Totalt 242 blödningsepisoder i 66 patienter behandlades med ADYNOVI; 155 blödningar i 40 patienter i 1-3 %-dalvärdesarmen och 87 blödningar i 26 patienter i 8-12 %-dalvärdesarmen. Majoriteten av blödningarna (86,0 %, 208/242) behandlades med 1 eller 2 infusioner och blödningsbehandlingen vid upphörd blödningsepisod bedömdes vara utmärkt eller bra för 84,7 % (205/242) av blödningarna.

Farmakokinetik

Farmakokinetiken (PK) med ADYNOVI har utvärderats i en crossoverstudie med oktokog alfa hos 26 patienter (18 vuxna och 8 ungdomar) samt hos 22 patienter (16 vuxna och 6 ungdomar) efter 6 månaders behandling med ADYNOVI. Faktor VIII-aktivitet i plasma uppmättes med ett en-stegs koagulationstest och en analys med kromogent substrat.

ADYNOVI har en 1,4 till 1,5 gånger längre halveringstid än rekombinant human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa) hos ungdomar och vuxna, vilket har bestämts med ett en-steps koagulationstest respektive en analys med kromogent substrat. En ökning av AUC och en minskning av clearance jämfört med modermolekylen oktokog alfa observerades också. Den stegvisa återhämtningen var jämförbar med båda läkemedlen. Förändringen av PK-parametrar var liknande hos vuxna och ungdomar och mellan analyserna med en-steps koagulationstest och kromogent substrat.

Pediatrika farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar som beräknats bland 39 patienter under 18 år (intent-to-treat-analys) är tillgängliga för 14 barn (2 till under 6 år), 17 äldre barn (6 till under 12 år) och 8 ungdomar (12 till <18 år). Halveringstiden var 1,3 till 1,5 gånger längre i den pediatrika populationen, både vid mätning med en-steps koagulationstest och vid analys med kromogent substrat. Genomsnittlig clearance (baserat på kroppsvikt) för ADYNOVI var högre och den genomsnittliga halveringstiden var lägre hos barn under 12 år än hos vuxna. Högre dos kan krävas hos barn under 12 år, se avsnitt Dosering.

Tabell 6: Farmakokinetiska parametrar med analys med kromogent substrat (Aritmetiskt medelvärde ± SD)

PK-parametrar	ADYNOVI Vuxna (18 år och över)N = 18 Dos: 45 ± 5 IE/kg	ADYNOVI Ungdomar (12-< 18 år)N = 8 Dos: 45 ± 5 IE/kg	ADYNOVI Pediatrika patienter (6-< 12 år)N = 17 Dos: 50 ± 10 IE/kg	ADYNOVI Pediatrika patienter (< 6 år)N = 14 Dos: 50 ± 10 IE/kg
Design	Individuell PK med fullständig provtagning ^a		Populations-PK med begränsad provtagning ^b	
Slutlig halveringstid [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [h]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·h)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Stegvis återhämtning [(IE/dl)/(IE/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	E/t ^c (2,19 ± 0,40)	E/t ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [IE·h/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V _{ss} [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [IE/dl]	145 ± 29	117 ± 28	E/t ^c (130 ± 24)	E/t ^c (117 ± 16)

Förkortningar: C_{max}: högsta observerade aktivitet; AUC: area under kurvan; MRT: genomsnittlig uppehållstid; CL: clearance; V_{ss}: kroppsviktsjusterad distributionsvolym vid steady state.

^a Individuell PK med 12 prover efter infusion.

^b Populations-PK-modell med 3 prover efter infusion baserat på ett randomiserat provtagningsschema.

^c E/t (ej tillämpligt), stegvis återhämtning och C_{max} hos barn fastställdes med individuell PK Resultaten för stegvis återhämtning och C_{max} som fastställts med individuell PK anges inom parentes.

^d Clearancevärdet på 12,18 ml/(kg·h) hos patient 122001 i åldersgruppen 12 till < 18 år inkluderades inte i clearanceanalysen.

Prekliniska uppgifter

I studien av toxicitet vid upprepad dosering hos cynomolgusapor uppvisade två djur vakuolisering i njuren i gruppen med mellandosering (350 IE/kg). Vakuoliseringarna återhämtade sig inte efter 2 veckor. Den mänskliga relevansen för njurvakuolisering som observerades i den prekliniska studien är okänd.

Icke-kliniska data är begränsade till 1 månads exponering och inga studier på juvenila djur har genomförts med ADYNOVI. Därför har det inte varit möjligt att dra några slutsatser om de potentiella risker för PEG-ackumulering i olika vävnader/organ som kan vara relevanta vid kronisk användning av ADYNOVI i den pediatriska populationen. Inga studier på gentoxicitet, karcinogenicitet eller reproduktionstoxicitet har utförts med ADYNOVI.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, motsvarande en koncentration av 125 IE/ml efter beredning med 2 ml vätska.

ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, motsvarande en koncentration av 250 IE/ml efter beredning med 2 ml vätska.

ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1 000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, motsvarande en koncentration av 500 IE/ml efter beredning med 2 ml vätska.

Aktiviteten (internationella enheter, IE) bestäms med hjälp av kromogen substratmetod. Den specifika aktiviteten för ADYNOVI är cirka 3 800-6 000 IE/mg protein.

Rurioktokog alfa pegol (pegylerad human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) är ett protein som har 2 332 aminosyror med en molekylvikt på cirka 280 kDa, konjugerat med 20 kDa polyetylenglykol (PEG). Det framställs med rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 0,45 mmol (10 mg) natrium, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Mannitol (E421)

Trehalosdihydrat

Histidin

Glutation

Natriumklorid

Kalciumkloriddihydrat (E509)

Tris(hydroximetyl)aminometan
Polysorbat 80 (E433)

Lösningssväska

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Innan läkemedlet öppnas får det förvaras i rumstemperatur (upp till 30 °C) i upp till 3 månader. Den sista dagen i 3-månadersperioden för förvaring i rumstemperatur ska antecknas på läkemedelskartongen. Detta datum får aldrig överskrida det utgångsdatum som anges på ytterkartongen. I slutet av denna period får läkemedlet inte sättas tillbaka i kylskåpet, utan måste användas eller kasseras.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats i 3 timmar vid en temperatur på högst 30 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte berednings sättet utesluter mikrobiell kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden efter beredning användarens ansvar. Får ej förvaras i kylskåp.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-anordning: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

ADYNOVI i BAXJECT III-systemet: Förvara det förslutna blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

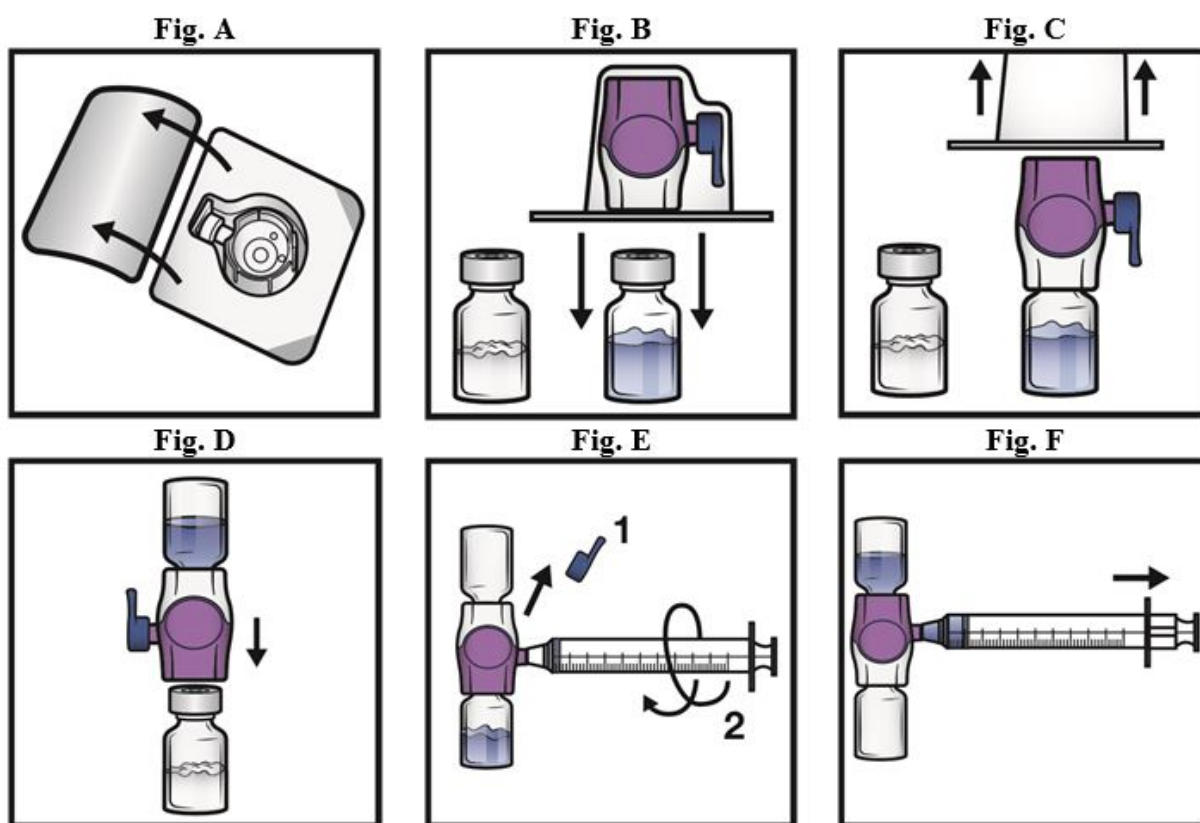
Beredd läkemedelsprodukt ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Lösningen bör vara klar eller lätt opalskimrande. Använd inte lösningar som är grumliga eller har fällningar. Efter beredning ska lösningen ha ett pH-värde mellan 6,7 och 7,3. Osmolaliteten är ≥ 380 mOsmol/kg.

Förberedelse och beredning med BAXJECT II Hi-Flow-anordningen:

Använd endast den injektionsflaska med lösningssväska och den beredningsanordning som medföljer i förpackningen.

1. Använd aseptisk teknik och en plan arbetsyta vid beredning.
2. Injektionsflaskorna med pulver och lösningssväska ska vara rumstempererade (mellan 15 °C och 25 °C) innan de används.
3. Ta bort plastlocken från injektionsflaskorna med pulver och lösningssväska.

4. Rengör gummipropparna med en alkoholtork och låt torka före användning.
5. Öppna förpackningen med BAXJECT II Hi-Flow-anordningen genom att dra bort ovsidan utan att vidröra insidan (Fig. A). Ta inte ut anordningen ur förpackningen.
6. Vänd på förpackningen. Tryck rakt ned för att föra in den genomskinliga plastspetsen helt genom proppen i injektionsflaskan med lösningsvätska (Fig. B).
7. Ta tag i kanten av BAXJECT II Hi-Flow-förpackningen och dra bort förpackningen från anordningen (Fig. C). Ta inte bort det blå locket från BAXJECT II Hi-Flow-anordningen. Vidrör inte den exponerade lila plastspetsen.
8. Vänd på systemet så att flaskan med lösningsvätska hamnar överst. För snabbt in den lila plastspetsen helt genom proppen på injektionsflaskan med pulver genom att trycka rakt ned (Fig. D). Vakuemet drar in lösningsvätskan i injektionsflaskan med pulver.
9. Snurra försiktigt tills pulvret har lösts upp helt. Får inte förvaras i kylskåp efter beredningen.



Administrering

- Kontrollera visuellt om det finns partiklar och missfärgning i beredningen före administrering.
 - Den beredda lösningen ska vara klar och färglös.
 - Får ej användas om partiklar eller missfärgning observeras.
- Administrera så snart som möjligt, senast 3 timmar efter beredning.

Administreringssteg

1. Ta bort det blå locket från BAXJECT II Hi-Flow-anordningen (Fig. E). **Dra inte in luft i sprutan.** Anslut sprutan till BAXJECT II Hi-Flow-anordningen. Användning av en spruta med luer-lock rekommenderas.
2. Vänd systemet upp och ned (så att injektionsflaskan med pulver hamnar överst). Dra upp den beredda lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven (Fig. F).
3. Ta loss sprutan. Sätt på en lämplig nål och injicera intravenöst. Om en patient ska få mer än en injektionsflaska med ADYNOVI kan innehållet i flera injektionsflaskor dras upp i samma spruta.

Det behövs en separat BAXJECT II Hi-Flow-anordning för att bereda varje injektionsflaska med ADYNOVI med lösningsvätskan.

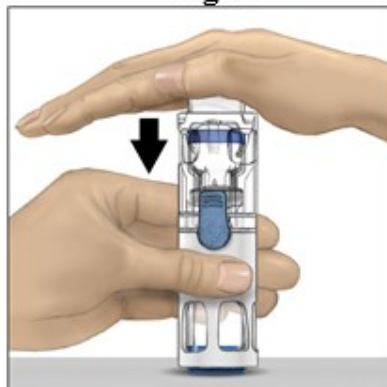
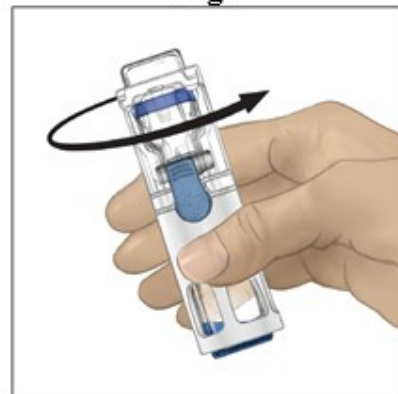
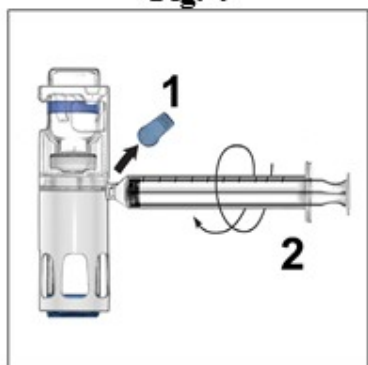
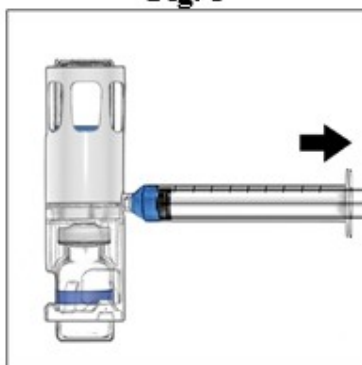
4. Administrera under upp till max 5 minuter (maximal infusionshastighet 10 ml per min).

Det rekommenderas starkt att läkemedlets namn och batchnummer antecknas varje gång ADYNOVI administreras. Avtagbara etiketter finns på injektionsflaskan med pulver.

Beredning med BAXJECT III-systemet

Använd inte om inte locket på blistret är helt förslutet

1. Om läkemedlet fortfarande förvaras i kylskåp: ta det förslutna blistret (som innehåller injektionsflaskor med pulver och lösningsvätska ihopsatta med beredningssystemet) ur kylskåpet och låt det uppnå rumstemperatur (mellan 15 °C och 25 °C).
2. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
3. Öppna blisterförpackningen med ADYNOVI genom att dra av ovansidan. Ta ut BAXJECT III-systemet ur blistret.
4. Placera injektionsflaskan med pulver på en plan yta med injektionsflaskan med lösningsvätska överst (Fig. 1). Injektionsflaskan med lösningsvätska har en blå rand. Ta inte av det blå locket förrän du uppmanas att göra det i ett senare steg.
5. Håll injektionsflaskan med pulver i BAXJECT III-systemet med ena handen och tryck stadigt ned injektionsflaskan med lösningsvätska med den andra handen tills systemet har tryckts ihop helt och lösningsvätskan rinner ner i injektionsflaskan med pulver (Fig. 2). Luta inte systemet förrän all lösningsvätska har runnit ner i injektionsflaskan med pulver.
6. Kontrollera att all lösningsvätska har överförts. Snurra flaskan försiktigt tills allt pulver har lösts upp (Fig. 3). Se till att pulvret är fullständigt upplöst, annars kan inte all beredd lösning passera igenom filtret. Läkemedlet löses upp snabbt (vanligtvis på mindre än 1 minut). Efter beredningen ska lösningen vara klar, färglös och fri från partiklar.

Fig. 1**Fig. 2****Fig. 3****Fig. 4****Fig. 5**

Administrering

- Kontrollera visuellt om det finns partiklar och missfärgning i beredningen före administrering.
 - Den beredda lösningen ska vara klar och färglös.
 - Får ej användas om partiklar eller missfärgning observeras.
- Administrera så snart som möjligt, senast 3 timmar efter beredning.

Administreringssteg

1. Ta bort det blå locket från BAXJECT III-anordningen (Fig. 4). **Dra inte in luft i sprutan.** Anslut sprutan till BAXJECT III-anordningen. Användning av en spruta med luer-lock rekommenderas.
2. Vänd systemet upp och ned (så att injektionsflaskan med pulver hamnar överst). Dra upp den beredda lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven (Fig. 5).
3. Ta loss sprutan. Sätt på en lämplig nål och injicera intravenöst. Om en patient ska få mer än en injektionsflaska med ADYNOVI kan innehållet i flera injektionsflaskor dras upp i samma spruta.
4. Administrera under upp till max 5 minuter (maximal infusionshastighet 10 ml per min).

Det rekommenderas starkt att läkemedlets namn och batchnummer antecknas varje gång ADYNOVI administreras. Avtagbara etiketter finns på blisterförpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver för injektionsvätska, lösning).

Pulver: Vitt till benvitt kornigt pulver.

Lösning: Klar och färglös lösning

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE/2 ml Vitt till benvitt kornigt pulver och klar och färglös lösning.

1 styck injektionsflaska, 6352:-, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE/2 ml Vitt till benvitt kornigt pulver och klar och färglös lösning

inj.-fl., glas (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

1 styck injektionsflaska, *tillhandahålls ej*

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE/2 ml Vitt till benvitt kornigt pulver och klar och färglös lösning

1 styck injektionsflaska, 3200:13, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE/2 ml