

IDELVION

M R EF

CSL Behring

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE
(Svagt gult till vitt pulver och klar, färglös vätska)

Hemostatika, koagulationsfaktor IX

Aktiv substans:

Albutrepenonakog alfa

ATC-kod:

B02BD04

Läkemedel från CSL Behring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

IDELVION pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE,
500 IE, 1000 IE, 2000 IE och 3500 IE

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

Texten är baserad på produktresumé: 09/2023

Indikationer

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

IDELVION kan användas för alla åldersgrupper.

Kontraindikationer

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

Känd allergisk reaktion mot hamsterprotein.

Dosering

Behandlingen bör övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili B.

Övervakning under behandling

Under behandlingen rekommenderas bestämning av faktor IX-nivåerna som vägledning för att anpassa dos och doseringsintervall vid upprepade infusioner. Enskilda patienter kan variera i sina svar på faktor IX, uppvisa olika halveringstider och olika nivåer av s.k. recovery. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga eller överviktiga patienter. I synnerhet när det gäller större kirurgiska ingrepp är en noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (faktor IX-aktivitet i plasma) nödvändig.

Vid användning av ett *in vitro* tromboplastintids (aPTT)-baserat en-steps koagulationstest för bestämning av faktor IX-aktiviteten i patientens blodprov kan faktor IX-aktiviteten i plasma påverkas signifikant både av vilken sorts aPTT-reagens och av vilken referensstandard som används i analysen. Mätningar med ett en-steps koagulationstest med ett kaolin-baserad aPTT-reagens eller ett "Actin FS" aPTT-reagens kommer sannolikt resultera i en

underskattning av aktivitetsnivåerna. Detta är särskilt viktigt när man byter laboratorium och/eller reagens som används i analysen.

Dosering

Substitutionsbehandlingens dos och varaktighet beror på svårighetsgraden på faktor IX-bristen, blödningens lokalisation och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet faktor IX-enheter som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilket är relaterat till aktuell 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 (IE) faktor IX-aktivitet är likvärdigt med den mängd faktor IX som finns i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Beräkningen av lämplig dos av faktor IX baseras på det empiriska fyndet att 1 IE faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX aktiviteten i plasma med i genomsnitt 1,3 IE/dl (1,3 % av normalaktiviteten) hos patienter ≥ 12 år och med 1,0 IE/dl (1,0 % av normalaktiviteten) hos patienter < 12 år. Den lämpliga dosen bestäms med hjälp av följande formel:

Lämplig dos (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor IX (% av normalvärdet eller IE/dl) x {reciproka värdet av uppmänt *in vivo* recovery (IE/kg per IE/dl)}

Förväntad ökning av faktor IX (IE/dl eller % av normalvärdet) = dos (IE) x *in vivo* recovery (IE/dl per IE/kg)/kroppsvikt (kg)

Dosen som administreras och doseringsintervallet ska alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Patienter < 12 års ålder

Med en inkrementell *in vivo* recovery av 1 IE/dl per 1 IE/kg ska dosen beräknas enligt följande:

Lämplig dos (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor IX (IE/dl) x 1 dl/kg

Exempel

- En maximal nivå på 50 % av normalvärdet krävs hos en patient med svår hemofili B och som väger 20 kg. Den lämpliga dosen skulle i sådana fall vara $20 \text{ kg} \times 50 \text{ IE/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1\,000 \text{ IE}$.
- En dos på 1 000 IE av IDELVION som administreras till en patient som väger 25 kg förväntas efter injektion resultera i en maximal faktor IX-ökning på $1\,000 \text{ IE}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (IE/dl per IE/kg)} = 40 \text{ IE/dl}$ (40 % av normalvärdet).

Patienter $\geq$ 12 års ålder

Med en inkrementell *in vivo* recovery av 1,3 IE/dl per 1 IE/kg ska dosen beräknas enligt följande:

Lämplig dos (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor IX (IE/dl) x 0,77 dl/kg

Exempel

- En maximal nivå på 50 % av normalvärdet krävs hos en patient med svår hemofili B och som väger 80 kg. Den lämpliga dosen skulle i sådana fall vara $80 \text{ kg} \times 50 \text{ IE/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3\,080 \text{ IE}$.
- En dos på 2 000 IE av IDELVION som administreras till en patient som väger 80 kg förväntas efter injektion resultera i en maximal faktor IX-ökning på $2\,000 \text{ IE} \times 1,3 \text{ (IE/dl per IE/kg)} / 80 \text{ kg} = 32,5 \text{ IE/dl}$ (32,5 % av normalvärdet).

Vid följande hemorragiska tillstånd ska faktor IX-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i % av det normala eller IE/dl) inom tidsperioden ifråga. Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

Grad av hemorragi/typ av kirurgiskt ingrepp	Lämplig faktor IX-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsintervall (timmar)/behandlingsperiod (dagar)
<u>Hemorragi</u> Mindre eller medelsvår hemartros, muskelblödning (förutom iliopsoas) eller oral blödning	30-60	Enkeldos bör vara tillräckligt för de flesta blödningar. Underhållsdos efter 24-72 timmar om det finns ytterligare tecken på blödning.
<u>Mer omfattande hemo</u> rragi Livshotande blödningar, djupa muskelblödningar inklusive iliopsoas	60-100	Upprepa var 24-72 timme den första veckan, och ge sedan underhållsdoser varje

		vecka tills blödning upphör och läkning uppnåts.
<u>Mindre kirurgiska</u> ingrepp Inklusive okomplicerad utdragning av en tand	50-80 (pre- och postoperativt)	Enkeldos kan vara tillräckligt för majoriteten av mindre kirurgiska ingrepp. Om det behövs kan underhållsdoser ges efter 24-72 timmar tills blödning upphör och läkning uppnåts.
<u>Större kirurgiska</u> ingrepp	60-100 (pre- och postoperativt)	Upprepa var 24-72 timme den första veckan, och ge sedan underhållsdoser 1-2 gånger i veckan tills blödning upphör och läkning uppnåts.

Profylax

Vid långtidsprofylax för att förebygga blödning hos patienter med svår hemofili B är den rekommenderade dosen 35 till 50 IE/kg en gång per vecka.

Vissa patienter som är välkontrollerade vid behandling en gång per vecka kan behandlas med upp till 75 IE/kg med intervall på 10 eller 14 dagar. För patienter > 18 år kan ytterligare förlängning av behandlingsintervallet övervägas (se avsnitt Farmakodynamik).

I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doser vara nödvändiga.

Efter en blödningsepisod under profylaxbehandling ska patienter fortsätta med sin profylaxregim så noggrant som möjligt. IDELVION ska administreras med minst 24 timmar mellan 2 doseringar, eller längre om det bedöms passande för patienten.

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen för långtidsprofylax är 35 till 50 IE/kg en gång per vecka (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik). För ungdomar 12 år och äldre är dosrekommendationerna desamma som för vuxna (se ovan).

Administreringssätt

För intravenös användning.

Den färdigberedda lösningen ska injiceras långsamt intravenöst med en hastighet som är komfortabel för patienten, upp till högst 5 ml/min.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se 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 kan förekomma med IDELVION. Produkten innehåller spår av hamsterprotein. Om symptom på överkänslighetsreaktioner förekommer, ska patienter rådas att omedelbart upphöra användning av läkemedlet och kontakta sin läkare. Patienter ska informeras om tidiga symtom på överkänslighetsreaktioner inklusive nässelfeber, generell urtikaria, tryckkänsla över bröstet, väsande andning, lågt blodtryck och anafylaxi.

Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock utföras.

Inhibitorer

Efter upprepad behandling med humana koagulationsfaktor IX-produkter ska patienter monitoreras för utvecklingen av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) som ska kvantifieras i Bethesda enheter (BU) genom användning av lämplig biologisk testning. Utveckling av faktor IX-inhibitorer har rapporterats under faktorsubstitutionsbehandling med IDELVION vid hemofili B.

Fall som visar på en korrelation mellan förekomsten av faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner har visats i litteraturen. Därför ska patienter som får allergiska reaktioner utredas för förekomst av inhibitorer. Det bör noteras att patienter med faktor IX-inhibitorer kan ha en förhöjd risk för anafylaxi vid administrering av faktor IX.

På grund av risken för allergiska reaktioner med faktor IX-produkter ska den initiala administreringen av faktor IX, i enlighet med den behandlande läkarens bedömning, utföras under medicinsk övervakning där lämplig vård för allergiska reaktioner kan ges.

Tromboembolism

På grund av den potentiella risken för tromboemboliska händelser ska klinisk övervakning av tidiga tecken på trombos och disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) initieras med lämpliga biologiska tester när denna produkt ges till patienter med leversjukdom, till patienter som genomgått en operation, till nyfödda spädbarn eller till patienter med risk för trombos eller DIC. I var och en av dessa situationer ska fördelen med behandling med IDELVION vägas mot risken för dessa komplikationer.

Kardiovaskulära händelser

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

Kateterrelaterade komplikationer

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

Äldre

Kliniska studier av IDELVION omfattade inte patienter över 65 år. Det är inte känt om de svarar annorlunda jämfört med yngre patienter.

Induktion av immuntolerans

Säkerhet och effekt vid användning av IDELVION för induktion av immuntolerans har inte fastställts.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller upp till 8,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrik population

De angivna varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller för både vuxna och barn.

Interaktioner

Inga interaktioner mellan humana koagulationsfaktor IX- (rDNA-)produkter och andra läkemedel har rapporterats.

Graviditet

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med faktor IX. Eftersom hemofili B är så sällsynt hos kvinnor finns inga erfarenheter av användningen av faktor IX under graviditet. Faktor IX ska därför endast användas under graviditet om det är klart indicerat.

Amning

Faktor IX bör därför endast användas under amning om det är klart indicerat.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av faktor IX på fertilitet.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan innefatta angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, vallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, utslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, sveda, uppkastning, väsande andningsljud) har observerats i sällsynta fall och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I vissa fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi, och de har haft ett tidsmässigt samband med utvecklingen av faktor IX-inhibitorer (se även avsnitt Varningar och försiktighet). Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök att inducera immuntolerans hos patienter med hemofili B med faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner i anamnesen.

Utveckling av antikroppar mot hamsterprotein i samband med överkänslighetsreaktioner har observerats i mycket sällsynta fall.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Om sådana inhibitorer finns kommer tillståndet att manifesteras som en otillräcklig klinisk respons. I sådana fall rekommenderas kontakt med en specialistmottagning för hemofili. Ett fall av höga halter av inhibitorer har rapporterats i den kliniska studie som utvärderade tidigare obehandlade patienter. Utveckling av inhibitorer har observerats hos tidigare behandlade patienter efter lanseringen av IDELVION.

Det finns en potentiell risk för tromboemboliska episoder efter administrering av faktor IX-produkter, med högre risk vid beredning av låg renhetsgrad. Användning av faktor IX-produkter med låg renhetsgrad har förknippats med fall av hjärtinfarkt, spridd

intravaskulär koagulation, ventrombos och lungemboli. Användning av faktor IX av hög renhetsgrad förknippas sällan med sådana biverkningar.

Tabell med biverkningar

Tabellen nedan följer MedDRA-klassificeringen av organsystem (SOC och föredragen termnivå). Tabellen visar biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och/eller identifierades vid användning efter marknadsföring.

Frekvenserna har bedömts enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens per patient
Blodet och lymfsystemet	FIX-inhibition/utveckling av inhibitorer	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Yrsel	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Vanliga
	Eksem	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett fall av höga halter av inhibitorer har rapporterats i en klinisk studie med tidigare obehandlade patienter (se avsnitt Farmakodynamik). På grund av begränsade data finns ingen inhibitor-incidens angiven.

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

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 symptom av överdosering med IDELVION har rapporterats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Faktor IX är ett enkelkedjigt glykoprotein med en molekylmassa på cirka 68 000 Dalton. Det är en vitamin K-beroende koagulationsfaktor som syntetiseras i levern. Faktor IX aktiveras av faktor XIa i intrinsic koagulationssystemet och av faktor

VII/vävnadsfaktorkomplex i extrinsicsystemet. Aktiverad faktor IX i kombination med aktiverad faktor VIII aktiverar i sin tur 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 defekt i blodkoagulationen orsakad av sänkta nivåer av faktor IX, vilket leder till rikliga blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller till följd av ett trauma eller kirurgiskt ingrepp. Substitutionsbehandling ökar plasmanivåerna av faktor IX och ger därigenom en tillfällig korrigerande av faktorbristen och blödningsbenägenheten.

Det bör noteras att ABR (årlig blödningsfrekvens) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat eller mellan olika kliniska studier.

Albutrepenonakog alfa är en rekombinant koagulationsfaktor IX. Förlängning av halveringstiden för albutrepenonakog alfa och den förstärkta systemiska exponeringen (se avsnitt Farmakokinetik) nås genom fusion med rekombinant albumin. Albumin är ett naturligt, inert bärarprotein i plasma med en halveringstid på ca 20 dagar.

Albutrepenonakog alfa kvarstår intakt i cirkulationen till dess att faktor IX aktiveras, varvid albumin klyvs bort, vilket frigör aktiverad faktor IX (FIXa) när den behövs för koagulationen.

Allmän information om klinisk effekt och säkerhet

En fas 1/2-studie utvärderade behandlingseffekt och prevention av blödningsepisoder för rIX-FP hos 17 försökspersoner (åldrarna 13-46 år), 13 försökspersoner i profylax-armen som fick veckovis profylaxbehandling med IDELVION i cirka 11 månader, och 4

försökspersoner i vid behovs-armen som fick IDELVION vid förekomst av blödning. Alla 85 blödningsepisoder behandlades framgångsrikt med 1 eller 2 doser av IDELVION.

Effekten av IDELVION har utvärderats i den öppna, okontrollerade delen av en fas 2/3-studie, i vilken sammanlagt 63 manliga, tidigare behandlade patienter (PTP) mellan 12 och 61 års ålder fick IDELVION, antingen som profylax var 7:e, 10:e och/eller 14:e dag och/eller som vid behovs-behandling av blödningsepisoder. Alla försökspersoner hade svår (faktor IX-nivå $< 1\%$) eller måttlig (faktor IX-nivå $\leq 2\%$) hemofili B. Fyrtio PTP fick IDELVION som profylax.

Patienter som erhöll profylaxbehandling började med 35-50 IE/kg en gång i veckan. En undergrupp av patienter bytte till förlängt behandlingsintervall (var 10:e eller var 14:e dag) med en rekommenderad dos på 75 IE/kg med individuella justeringar. Tjugoen PTP fick fortsatt profylaxbehandling med förlängt 14-dagarsintervall under 98-575 (median 386) dagar. Av dessa patienter var det 8 stycken (38 %) som fick minst en blödning under 14-dagarsprofylaxen, medan de inte hade haft någon blödningsepisod under profylaxbehandling en gång i veckan. Medianvärdet av årlig blödningsfrekvens (ABR) med IDELVION för alla blödningar var 0,0 (intervall 0-6) för 7-dagarsprofylax respektive 1,08 (intervall 0-9,1) för 14-dagarsprofylax.

Den långsiktiga effekten och säkerheten vid rutinmässig profylaxbehandling bekräftades i en öppen förlängningsstudie i upp till 5 år. I denna studie fick totalt 59 PTP ≥ 12 år (54 vuxna och 5 ungdomar) IDELVION, antingen som profylax och/eller som vid behovs-behandling av blödningsepisoder. Patienter som erhöll

profylaxbehandling fortsatte eller började med 35-50 IE/kg en gång i veckan. En undergrupp av patienter bytte till förlängt behandlingsintervall (var 10:e, 14:e eller 21:a dag) med en rekommenderad dos på 75 IE/kg (10 eller 14 dagar) eller 100 IE/kg (21 dagar). I slutet av studien var 14 PTP (24 %) på 7-dagarsprofylaxintervallet och totalt 11 (19 %), 25 (42 %) och 9 (15 %) PTP var kvar på det förlängda profylaxintervallet på 10, 14 respektive 21 dagar. Under studien bytte 2 PTP (18 %) i 21-dagarsregimen tillbaka till en mer frekvent dosering på grund av ökade blödningskomplikationer. Det uppskattade medianvärdet av årlig blödningsfrekvens (ABR) på 7-, 14- och 21-dagarsprofylax med IDELVION för alla blödningar var 1,3 (intervall 0-8), 0,9 (intervall 0-13) respektive 0,3 (intervall 0-5).

Tillgängliga data stödjer en förlängning av behandlingsintervallet för vissa patienter, detta kan dock eventuellt vara associerat med en ökad risk för blödning jämfört med 7-dagarsbehandling.

Profylax och kontroll av blödning hos PTP under 12 år

Effekten av IDELVION har utvärderats i en fas 3-studie, i vilken 27 PTP av manligt kön mellan 1 och 10 år (medianålder 6,0 år), varav 12 patienter var under 6 år, fick IDELVION som profylax och för kontroll av blödningsepisoder. Alla 27 patienter fick veckovis profylaxbehandling med IDELVION under en medelstudietid på 13,1 månader (9, 18 månader).

Av de 106 blödningsepisoderna behandlades majoriteten (94; 88,7 %) med en enstaka injektion, och 103; 97,2 %, behandlades med 1-2 injektioner. Hemostatisk effekt när blödningen upphörde bedömdes som utmärkt eller god i 96 % av samtliga behandlade blödningsepisoder.

Den långsiktiga effekten och säkerheten vid rutinmässig profylaxbehandling bekräftades i en öppen förlängningsstudie i upp till 5 år. I studien fick totalt 24 PTP < 12 år IDELVION antingen som profylax och/eller som vid behovs-behandling av blödningsepisoder. Patienter som erhöll profylaxbehandling fortsatte med 35-50 IE/kg en gång i veckan. En undergrupp av patienter bytte till förlängt behandlingsintervall (var 10:e eller 14:e dag) med en rekommenderad dos på 75 IE/kg. I slutet av studien var 17 PTP (71 %) på 7-dagarsprofylaxintervallet och totalt 3 (12 %) och 4 (17 %) PTP var kvar på det förlängda profylaxintervallet på 10 respektive 14 dagar. Under studien bytte 4 PTP (50 %) i 14-dagarsregimen tillbaka till en mer frekvent dosering på grund av ökade blödningsskomplikationer. Det uppskattade medianvärdet av årlig blödningssfrekvens (ABR) med IDELVION för alla blödningar var 2,0 (intervall 0-14) för 7-dagarsprofylax respektive 5,6 (intervall 0-8) för 14-dagarsprofylax.

Perioperativ vård

Säkerhet och effekt i den perioperativa miljön utvärderades i två pivotala fas 3-studier och en långvarig förlängningsstudie. Effektanalysen enligt protokollet omfattade 30 operationer som utfördes på 21 patienter mellan 5 och 58 år vilka genomgick större eller mindre kirurgiska, dentala eller andra kirurgiskt invasiva ingrepp. Doseringen individualiserades baserat på patientens PK (farmakokinetik) och kliniska svar på behandlingen. En enda preoperativ bolus från 14 till 163 IE/kg användes i 96,7 % (n = 29) av operationerna. Hemostatisk effekt bedömdes som utmärkt eller

god för alla bedömda ingrepp. Under den 14-dagars postoperativa perioden fick patienter mellan 0 och 11 infusioner och totala doser från 0 till 444 IE/kg.

Tidigare obehandlade patienter (PUP)

Säkerhet och effekt för IDELVION har utvärderats i en öppen klinisk multicenterstudie med 12 tidigare obehandlade pediatrika patienter (PUP) med hemofili B (≤ 2 % endogen faktor IX-aktivitet), av vilka 11 var i åldersintervallet 0 till 1 år. Medianantalet exponeringsdagar (ED) var 50 (intervall 22 till 146 ED), och 8 tidigare obehandlade patienter uppnådde ≥ 50 ED under vid-behov, profylax, kirurgi och PK-perioder.

Alla de 12 tidigare obehandlade patienterna fick rutinmässig profylax av vilka 11 fick 7-dagarsregim. Den totala mediantiden på profylax var 11,5 månader (intervall: 3,1 till 32,3 månader). Hos de 9 tidigare obehandlade patienterna som fick 7 dagars profylaxregim som uppnådde > 6 månaders behandling var medianvärdet av årlig blödningsfrekvens (ABR) 1,16 (intervall 0 till 3,1). Fem av de 9 tidigare obehandlade patienterna hade en ABR på 0. Median månadsdos var 195,9 IE/kg (intervall 171,8 till 215,6 IE/kg) för 7 dagars profylaxregim (N = 9). 5 personer fick vid behovs-behandling under olika perioder före profylax, med antalet ED som sträckte sig från 1 till 4.

Av de 37 blödningsepisoder som observerades hos 10 tidigare obehandlade patienter under alla studieperioder var 94 % framgångsrikt kontrollerade med 1 eller 2 infusioner.

Farmakokinetik

Vuxen population

Farmakokinetiken (PK) hos IDELVION utvärderades efter en intravenös injektion av en enkeldos på 25, 50 och 75 IE/kg. Farmakokinetiska parametrar efter en enstaka injektion av 50 IE/kg IDELVION (se tabell nedan) baserades på faktor IX-aktiviteten i plasma uppmätt genom en-steps koagulationstestet. Efter en enkeldos på 50 IE/kg IDELVION var medelaktiviteten av faktor IX 13,76 % dag 7 och 6,10 % dag 14.

Upprepad PK-bedömning i upp till 30 veckor visade en stabil farmakokinetisk profil och inkrementell *in vivo* recovery var stabil över tid.

Dalvärden på 5-10 % har satts som mål i kliniska studier för att uppnå blödningskontroll under profylax. Farmakokinetik-simulering visar att det tar 12,5 dagar för vuxna att nå 5 % faktor IX-aktivitet i plasma efter en enstaka injektion av 50 IE/kg IDELVION.

Farmakokinetiska parametrar för patienter med svår hemofili (median (min; max)) efter en enstaka injektion IDELVION hos vuxna

PK-parametrar	50 IE/kg (N=22)
IR ^a (IE/dl)/(IE/kg)	1,18 (0,86, 1,86)
C _{max} ^a (IE/dl)	62,7 (40,5, 87,0)
AUC _{0-inf} (h*IE/dl)	6638 (2810, 9921)
Eliminering t _{1/2} (h)	95,3 (51,5, 135,7)
CL (ml/h/kg)	0,875 (0,748, 1,294)

^a = korrigerat för baslinjenivåer

IR = inkrementell *in vivo* recovery; AUC = yta under kurvan, faktor IX-aktivitet över tid; CL = clearance justerad för kroppsvikt;

Eliminering $t_{1/2}$ = Halveringstid för eliminering

Pediatrisk population

Farmakokinetiska parametrar för IDELVION utvärderades hos ungdomar (12 till <18 års ålder) och spädbarn och barn (1 till <12 års ålder) efter en intravenös injektion av en enkeldos på 50 IE/kg.

Farmakokinetiska parametrar (presenteras nedan) beräknades baserat på profilen för faktor IX-aktiviteten i plasma över tid, uppmätt genom en-stegs koagulationstestet.

Jämförelse av farmakokinetiska parametrar för IDELVION hos barn (median (min; max)) efter en enstaka injektion av 50 IE/kg IDELVION

PK-parameter	1 till <6 år (N=12)	6 till <12 år (N=15)	12 till <18 år (N=5)
IR ^a (IE/dl)/(IE/kg)	0,968 (0,660; 1,280)	1,07 (0,70; 1,47)	1,11 (0,84; 1,61)
C _{max} ^a (IE/dl)	48,2 (33,0; 64,0)	50,5 (34,9; 73,6)	55,3 (40,5; 80,3)
AUC _{0-inf} (h*IE/dl)	4301 (2900; 8263)	4718 (3212; 7720)	4804 (2810; 9595)
Eliminering $t_{1/2}$ (h)	86,2 (72,6; 105,8)	89,3 (62,1; 123,0)	88,8 (51,5; 130,0)

CL (ml/h/kg)	1,16 (0,61; 1,72)	1,06 (0,65; 1,56)	1,04 (0,52; 1,67)
-----------------	----------------------	----------------------	----------------------

^a = korrigerat för baslinjenivåer

IR = inkrementell *in vivo* recovery; AUC = yta under kurvan för faktor IX-aktivitet över tid; CL = clearance justerad för kroppsvikt; Eliminering $t_{1/2}$ = halveringstid för eliminering

Dalnivåer på 5-10 % har satts som mål i kliniska studier för att uppnå blödningskontroll under profylax. Farmakokinetik-simulering visar att det tar 7 dagar för att nå 5 % faktor IX-aktivitet i plasma efter en enstaka injektion av 50 IE/kg IDELVION för patienter 1 - <6 års ålder, 9 dagar för 6 - <12 års ålder och 11 dagar för 12 - <18 års ålder.

Prekliniska uppgifter

Konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxikologi efter enstaka eller upprepade doser, genotoxicitet, trombogenicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Inga undersökningar av karcinogenicitet och reproduktionstoxikologi har genomförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

IDELVION 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE rekombinant fusionsprotein där koagulationsfaktor IX är länkad till albumin

(rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Efter beredning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 100 IE/ml albutrepenonakog alfa.

IDELVION 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE rekombinant fusionsprotein där koagulationsfaktor IX är länkad till albumin (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Efter beredning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 200 IE/ml albutrepenonakog alfa.

IDELVION 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IE rekombinant fusionsprotein där koagulationsfaktor IX är länkad till albumin (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Efter beredning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 400 IE/ml albutrepenonakog alfa.

IDELVION 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IE rekombinant fusionsprotein där koagulationsfaktor IX är länkad till albumin (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 400 IE/ml albutrepenonakog alfa.

Idelvion 3500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 3500 IE rekombinant fusionsprotein där koagulationsfaktor IX är länkad till albumin (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 700 IE/ml albutrepenonakog alfa.

Potensen (IE) fastställs med användning av ett en-stegs koagulationstest enligt Europeiska farmakopén. Specifik aktivitet hos IDELVION är cirka 54-85 IE/mg protein.

Albutrepenonakog alfa är ett renat protein som produceras genom rekombinant DNA-teknik och har framställts genom genetisk fusion av rekombinant albumin till rekombinant koagulationsfaktor IX. Den genetiska fusionen av cDNA för humant albumin och cDNA för human koagulationsfaktor IX tillåter proteinet att produceras som ett enda rekombinant protein och säkerställer homogenitet hos produkten genom att kemisk konjugering undviks. Den rekombinanta faktor IX-delen är identisk med den Thr148 allela formen av plasmaderiverad faktor IX. Den klyvbara länken mellan de rekombinanta faktor IX och albuminmolekylerna härstammar från den endogena "aktiveringspeptiden" i naturlig faktor IX.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje färdigberedd injektionsflaska med 250 IE, 500 IE eller 1 000 IE innehåller 4,3 mg natrium.

Varje färdigberedd injektionsflaska med 2 000 IE eller 3 500 IE innehåller 8,6 mg natrium (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

natriumcitrat

polysorbat 80

mannitol

sackaros

saltsyra (för pH-justering).

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

Endast medföljande injektionsset ska användas eftersom behandlingssvikt kan uppkomma på grund av att faktor IX adhererar till insidan på viss injektionsutrustning.

Miljöpåverkan

Albutrepenonakog alfa

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Efter rekonstituering har kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning påvisats i 8 timmar vid 2-25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden vid användning användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Allmänna instruktioner

- Den färdigberedda lösningen ska vara klar eller lätt opalescent, gul till färglös. Efter filtrering/uppdragning (se nedan) ska lösningen kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan den administreras.
- Använd inte lösningar som är oklara eller innehåller flagor eller partiklar.
- Beredning och uppdragning måste göras under aseptiska förhållanden.

Beredning

Värm spädningsvätskan till rumstemperatur (under 25 °C).

Säkerställ att IDELVIONs och spädningsvätskans lock är avlägsnade och att propparna är behandlade med antiseptisk lösning och har torkat innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.

 1	1. Öppna Mix2Vial genom att dra av locket. Ta inte ut Mix2Vial ur blisterförpackningen!
 2	2. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan, ren yta och håll fast flaskan stadigt. Ta Mix2Vial med blisterförpackningen och tryck ner spetsen på den blå adapterdelen rakt ner genom spädningsvätskans propp.
 3	3. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att ta tag om kanten och dra rakt upp. Se till att endast blisterförpackningen tas bort, inte Mix2Vial-setet.
 4	4. Ställ injektionsflaskan med IDELVION på ett plant och fast underlag. Vänd vätskeflaskan med det fastsatta Mix2Vial-setet och tryck spetsen på den transparenta adapterdelen rakt ner genom IDELVION-flaskans propp. Spädningsvätskan kommer automatiskt att rinna över till injektionsflaskan med IDELVION.
 5	5. Fatta med ena handen tag i den del av Mix2Vial-setet där IDELVION-flaskan sitter och fatta med den andra handen tag i den del där vätskeflaskan sitter och skruva försiktigt isär setet moturs i 2 delar. Kassera vätskeflaskan med den blå Mix2Vial-delen fastsatt.
 6	6. Roter försiktigt injektionsflaskan med IDELVION med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte flaskan.
	7. Dra in luft i en tom, steril spruta. Medan injektionsflaskan med IDELVION står rakt upp kopplas sprutan ihop med Luer-lock inpassningen på Mix2Vial-delen genom att skruva medurs. Spruta in luft i injektionsflaskan med IDELVION.

	
7	

Uppdragning och användning

	8. Medan sprutkolven hålls intryckt, vänd flaskan upp och ned tillsammans med set och spruta. Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt föra kolven tillbaka.
	9. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptern från sprutan genom att skruva isär den moturs.

Var noggrann med att inte få in något blod i sprutan med färdigberedd lösning, då det finns en risk att blodet kan koagulera i sprutan och fibrinkoagel därmed kan administreras till patienten.

Den beredda lösningen med IDELVION får inte spädas.

Den färdigberedda lösningen ska administreras som en långsam intravenös injektion. Administreringshastigheten ska avgöras av patientens komfortnivå, upp till max 5 ml/min.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Svagt gult till vitt pulver och klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning.

pH: 6,6–7,2

Osmolalitet:

IDELVION 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
175-215 mOsm/kg

IDELVION 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
260-300 mOsm/kg

IDELVION 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
260-300 mOsm/kg

IDELVION 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
260-300 mOsm/kg

Idelvion 3500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
260-300 mOsm/kg

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE Svagt gult till vitt pulver och klar, färglös vätska

1 styck kombinationsförpackning (fri prissättning), EF, Övriga
förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE Svagt gult till vitt pulver och klar, färglös vätska

1 styck kombinationsförpackning (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE Svagt gult
till vitt pulver och klar, färglös vätska

1 styck kombinationsförpackning (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE Svagt gult
till vitt pulver och klar, färglös vätska

1 styck kombinationsförpackning (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3500 IE Svagt gult
till vitt pulver och klar, färglös vätska

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