

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IDELVION 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

IDELVION 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

IDELVION 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

IDELVION 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IDELVION 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

Un flacon d'IDELVION contient nominalelement 250 UI de facteur IX de coagulation humain recombinant fusionné à de l'albumine (rIX-FP), (INN = albutrepenonacog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 100 UI/ml d'albutrepenonacog alfa.

IDELVION 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Un flacon d'IDELVION contient nominalelement 500 UI de facteur IX de coagulation humain recombinant fusionné à de l'albumine (rIX-FP), (INN = albutrepenonacog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour injection la solution contient 200 UI/ml d'albutrepenonacog alfa.

IDELVION 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Un flacon d'IDELVION contient nominalelement 1000 UI de facteur IX de coagulation humain recombinant fusionné à de l'albumine (rIX-FP), (INN = albutrepenonacog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour injection la solution contient 400 UI/ml d'albutrepenonacog alfa.

IDELVION 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Un flacon d'IDELVION contient nominalelement 2000 UI de facteur IX de coagulation humain recombinant fusionné à de l'albumine (rIX-FP), (INN = albutrepenonacog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour injection la solution contient 400 UI/ml d'albutrepenonacog alfa.

L'activité (Unités Internationales [UI]) est déterminée in vitro à l'aide d'une méthode de coagulation en un temps et calibrée par rapport au Standard international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les concentrés de facteur IX.

L'albutrepenonacog alfa est une protéine purifiée produite par la technologie de l'ADN recombinant, générée par la fusion génétique de l'albumine et du facteur IX de coagulation. La fusion génétique de l'ADNc de l'albumine humaine à l'ADNc de facteur IX de coagulation humain permet à la protéine d'être produite en une seule protéine recombinante et assure l'homogénéité du produit, en évitant la conjugaison chimique. La partie recombinante du facteur IX est identique à la forme allélique Thr148 du facteur IX plasmatique. Le lien clivable entre les molécules de facteur IX et l'albumine recombinantes est dérivé du "peptide d'activation" endogène du facteur IX natif.

Excipient(s) à effet notoire :

Plus de 25.8 mg de sodium (1.13 mmol) par dose (poids corporel de 70 kg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
La poudre est jaune pâle à blanc. Le solvant est limpide et incolore.

pH : 6.6-7.2

Osmolalité :
IDELVION 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
175 – 215 mOsm/kg

IDELVION 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
260-300 mOsm/kg

IDELVION 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
260-300 mOsm/kg

IDELVION 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
260-300 mOsm/kg

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

IDELVION est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être administré sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie B.

Patients non préalablement traités (previously untreated patients (PUP)) :

La sécurité et l'efficacité d'IDELVION chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies.

Suivi du traitement

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur IX afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions. La réponse au facteur IX en termes de demi-vie et de récupération peut varier d'un patient à l'autre. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster les doses chez les patients présentant un déficit pondéral ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, notamment majeure, un suivi attentif du traitement de substitution par des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX) est indispensable.

Lorsque l'activité plasmatique du facteur IX est mesurée dans les échantillons de sang des patients en utilisant le temps de céphaline activée (TCA) à l'aide d'une méthode de coagulation en un temps, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Lorsque la mesure est effectuée en utilisant du Kaolin ou de l'Actin FS comme réactifs, les résultats de l'activité plasmatique peuvent être sous-estimés. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement de laboratoire d'analyses et/ou de réactifs utilisés pour le test.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation, de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en unités internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits à base de facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit en unités internationales (sur la base d'une norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur IX).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur IX correspond à la quantité de facteur IX présente dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose requise de facteur IX repose sur le fait qu'une unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1,3 UI/dl (1,3 % de l'activité normale) chez les patients âgés de 12 ans et plus et de 1,0 UI/dl (1,0 % de l'activité normale) chez les patients de moins de 12 ans. La dose requise est calculée à l'aide de la formule suivante :

Dose requise (UI) = poids corporel (kg) x augmentation de facteur IX souhaité (% de la normale ou UI/ dl) x {Inverse de la récupération observée (UI/ kg par UI/ dl)}

Augmentation attendue du taux de facteur IX (UI/ dl ou % de la normale) = Dose (UI) x récupération (UI/ dl par UI/ kg)/ poids corporel (kg)

La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à l'efficacité clinique au cas par cas.

Patients de moins de 12 ans

Pour une récupération progressive d'1 UI/ dl par 1 UI/kg, la dose est calculée comme suit :

Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation de facteur IX souhaité (UI/dl) x 1 dl/kg

Exemple :

1. Chez un patient hémophile B sévère de 20 kg, un taux de 50% de l'activité normale est nécessaire. La dose appropriée est de $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/ dl} \times 1 \text{ dl/ kg} = 1000 \text{ UIs}$.
2. Une dose de 1000 UIs d'IDELVION, administrée à un patient de 25 kg, doit permettre une augmentation du taux de facteur IX de $1000 \text{ UIs/ } 25 \text{ kg} \times 1.0 \text{ (UI/dl par UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % de la normale).

Patients de plus de 12 ans

Pour une récupération progressive de 1.3 UI/dl par 1 UI/kg, la dose est calculée comme suit :

Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation de facteur IX souhaité (UI/dl) x 0.77 dl/kg

Exemple :

3. Chez un patient hémophile B sévère de 80 kg, un taux de 50% de l'activité normale est nécessaire. La dose appropriée est de $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0.77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UIs}$.
4. Une dose de 2000 UIs d'IDELVION, administrée à un patient 80 kg, doit permettre une augmentation du taux de facteur IX de $2000 \text{ UIs} \times 1.3 \text{ (UI/dl par UI/kg)} / 80 \text{ kg} = 32.5 \text{ UI/dl}$ (32.5 % de la normale).

En cas de survenue des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas diminuer en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau suivant peut être utilisé comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Degré d'hémorragie/ Type de procédure chirurgicale	Taux de facteur IX requis (%) ou (UI/dl)	Fréquence des doses (heures)/ Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u> Hémarthrose mineure ou modérée, hémorragie musculaire (exceptée l'ilio-psoas) ou buccale	30 - 60	Une dose unique doit être suffisante pour la majorité des épisodes hémorragiques. Dose d'entretien après 24 – 72 heures en cas d'épisode hémorragique.
<u>Hémorragie majeure</u> Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital, hémorragie musculaire profonde, y compris ilio-psoas	60 - 100	Répéter la perfusion toutes les 24 – 72 heures la 1 ^{ère} semaine et perfusion d'une dose d'entretien jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.
<u>Chirurgie mineure</u> incluant une extraction dentaire	50 – 80 (niveau initial)	Une dose unique doit être suffisante pour la majorité des chirurgies mineures. Une dose d'entretien après 24 – 72 heures jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	60 – 100 (niveau initial)	Répéter la perfusion toutes les 24 – 72 heures la 1 ^{ère} semaine et perfusion d'une à 2 doses d'entretien par semaine jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.

Prophylaxie

Pour la prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, les doses usuelles sont de 35 à 50 UI / kg une fois par semaine.

Certains patients bien contrôlés par un traitement d'une dose une fois par semaine peuvent être traités avec un maximum de 75 UI / kg sur un intervalle de 10 ou 14 jours. Pour les patients âgés de plus de 18 ans, une extension supplémentaire de l'intervalle de traitement peut être envisagée (voir section 5.1).

Dans certains cas, en particulier chez les patients plus jeunes, des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Après un épisode hémorragique lors de la prophylaxie, les patients doivent maintenir leur traitement prophylactique en prenant en compte que les administrations d'IDELVION pour le traitement de l'hémorragie et pour la prophylaxie doivent être espacées d'au moins 24h, voire plus en fonction du patient.

Population pédiatrique

Pour la prophylaxie de routine, la posologie recommandée est de 35 à 50 UI / kg une fois par semaine (voir sections 5.1 et 5.2).

Méthode d'administration

Voie intraveineuse

Pour obtenir des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6. La préparation reconstituée doit être injectée lentement par voie intraveineuse à un taux confortable pour le patient jusqu'à un maximum de 5 ml/ min.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (facteur IX de coagulation humain recombinant avec albumine (rIX-FP)) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été rapportées avec IDELVION. Le produit contient des traces de protéines de hamster. En cas de symptômes d'hypersensibilité, les patients ou leurs soignants doivent arrêter immédiatement la prise du médicament et consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels que les éruptions urticariennes, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, les sibilances, l'hypotension et l'anaphylaxie. Il est recommandé que les premières administrations de facteur IX soient effectuées sous surveillance médicale dans un environnement permettant de prodiguer les soins appropriés en cas de réaction allergique.

En cas de choc, un traitement médical standard du choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs

La formation d'inhibiteur du facteur IX a été signalée au cours d'un traitement de substitution par IDELVION dans le traitement de l'hémophilie B. Après un traitement répété par des produits à base de facteur IX de coagulation humaine, les patients doivent être suivis afin de détecter la formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) qui doivent être quantifiés en unités Bethesda (UB) à l'aide de tests biologiques appropriés.

Des études ont fait état d'une corrélation entre la formation d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques. Les patients présentant des réactions allergiques doivent donc être évalués afin de détecter la présence d'un inhibiteur. Il convient de noter que les patients présentant des inhibiteurs du facteur IX peuvent courir un risque plus élevé d'anaphylaxie en cas d'administration ultérieure de facteur IX.

En raison du risque de réactions allergiques avec des concentrés de facteur IX, les premières administrations de facteur IX doivent, selon l'avis du médecin traitant, être effectuées sous observation médicale dans un environnement permettant de prodiguer les soins appropriés en cas de réaction allergique.

Thrombo-embolie

En raison du risque de complications thrombotiques, une surveillance clinique visant à détecter les premiers signes de coagulopathie de consommation et thrombotique doit être mise en place avec des tests biologiques appropriés lors de l'administration de ce produit à des patients atteints de pathologies hépatiques, à des patients en phase post-opératoire, à des nouveau-nés ou à des patients présentant un risque de phénomène thrombotique ou de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée). Dans chacune de ces situations, les bénéfices du traitement par IDELVION doivent être comparés au risque de survenue de ces complications.

Événements cardiovasculaires

L'administration d'un traitement de substitution du facteur IX peut augmenter les risques cardiovasculaires chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires.

Complications liées au cathéter

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

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

Personnes âgées

Les études cliniques sur IDELVION n'ont pas inclus de sujets âgés de 65 ans ou plus. Nous ignorons s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Induction de tolérance immune

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation d'IDELVION dans l'induction de tolérance immune n'a pas été établie.

Présence de sodium

Ce médicament contient jusqu'à 25,8 mg (1,13 mmol) de sodium par dose (poids corporel de 70 kg) si la dose maximale (15 ml = 6000 UI) est administrée. Cela équivaut à 1,29 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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

Aucune interaction des facteurs IX de coagulation humaine avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction sur l'animal n'a été menée avec le facteur IX. Étant donné la rareté de l'hémophilie B chez la femme, aucune donnée concernant l'utilisation de facteur IX pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible.

Par conséquent, le facteur IX ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Il n'existe aucune information sur les effets du facteur IX recombinant sur la fertilité.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure angioœdème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, maux de tête, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, sibilances) ont été observées dans de rares cas et peuvent parfois se transformer en anaphylaxie sévère (incluant un choc). Dans certains cas, ces réactions ont entraîné une anaphylaxie sévère et sont survenues de manière concomitante avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir également rubrique 4.4). Des cas de syndrome néphrotique ont été signalés après une tentative d'induction de tolérance immune chez des patients atteints d'hémophilie B et ayant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

Avec des facteurs IX produits sur des cellules CHO, de très rares cas de développement d'anticorps aux protéines de hamster ont été observés.

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) au facteur IX. La formation de ces inhibiteurs se traduira par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est conseillé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie. Un développement d'inhibiteurs a été rapporté dans le cadre d'une étude clinique en cours portant sur des patients n'ayant jamais été traités auparavant. Un développement d'inhibiteurs a été observé chez des patients déjà traités au cours de l'expérience post-commercialisation d>IDELVION.

Il existe un risque potentiel d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteur IX, qui est plus élevé en cas de préparations de faible pureté. L'utilisation de facteur IX de faible pureté a été associée à la survenue d'infarctus de myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation de facteur IX de grande pureté est rarement associée à ces réactions indésirables.

Liste des effets indésirables

Cinq études cliniques en ouvert ont inclus 114 sujets avec au moins une exposition à IDELVION rapportant 14 effets indésirables chez 8 sujets.

Le tableau présenté ci-dessous est basé sur la classification de systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel).

Les fréquences ont été définies selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence par patient
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur IX/développement d'inhibiteurs	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Fréquent
Troubles du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Vertige	Fréquent
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Troubles cutanés et sous-cutanés	Eruption cutanée	Peu fréquent
	Eczéma	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Un patient non préalablement traité (PUP) de l'essai clinique en cours a développé un titre élevé d'inhibiteurs contre le facteur IX. Les données sont insuffisantes pour fournir des informations sur l'incidence des inhibiteurs chez les PUPs.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets secondaires chez les enfants devraient être les mêmes que chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Site internet : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage avec IDELVION n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques : Facteurs de coagulation, facteur IX.

ATC code : B02BD04

Mécanisme d'action

IDELVION (INN: albutrepenonacog alfa) est un facteur IX de coagulation recombinant. La prolongation de la demi-vie d'IDELVION et l'exposition systémique accrue est due à la fusion avec de l'albumine recombinante. L'albumine est une protéine porteuse naturelle, inerte, présente dans le plasma, avec une demi-vie d'environ 20 jours. La fusion génétique du facteur recombinant de coagulation IX avec de l'albumine prolonge la demi-vie du facteur IX (voir rubrique 5.2).

IDELVION reste intacte dans la circulation jusqu'à ce que le facteur IX soit activé, après quoi l'albumine est clivé, libérant le facteur IX activé (FIXa), lorsque cela est nécessaire pour la coagulation.

Effets pharmacodynamiques

L'hémophilie B est une anomalie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe et due à une diminution du taux de facteur IX. Elle entraîne d'abondantes hémorragies dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanées ou consécutives à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce au traitement substitutif, la concentration plasmatique de facteur IX augmente, ce qui corrige temporairement le déficit en facteur et les syndromes hémorragiques.

Le facteur IX est activé par le complexe facteur VII/ facteur tissulaire dans la voie extrinsèque et par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé, en combinaison avec le facteur VIII activé, active le facteur X. On obtient finalement la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine et un caillot peut se former. L'activité

du facteur IX est absente ou fortement réduite chez les patients atteints d'hémophilie B et la thérapie de substitution peut être nécessaire.

Informations générales sur l'efficacité et la sécurité clinique

Une étude de phase 1/2 a évalué l'efficacité du traitement par rIX-FP dans la prévention des épisodes hémorragiques chez 17 sujets (âgés de 13 à 46 ans), 13 sujets dans le bras « prophylaxie » ayant reçu un traitement prophylactique hebdomadaire avec IDELVION pendant environ 11 mois, et 4 sujets dans le bras « à la demande » ayant reçu IDELVION lors de la survenue d'épisodes hémorragiques. Les 85 épisodes hémorragiques ont été traités avec succès avec 1 ou 2 doses d'IDELVION.

L'efficacité d'IDELVION a été évaluée dans l'étude en ouvert, non-contrôlée de phase 2/3, dans laquelle un total de 63 patients masculins préalablement traités (PTP) entre 12 et 61 ans ont reçu IDELVION soit en prophylaxie une fois tous les 7, 10 et/ ou 14 jours et/ ou pour le traitement « à la demande » des épisodes hémorragiques. Tous les sujets présentaient une hémophilie B sévère (niveau de FIX <1%) ou modérément sévère (niveau de FIX \leq 2%). Quarante PTP ont reçu IDELVION pour la prophylaxie.

Les sujets ayant reçu un traitement prophylactique ont commencé avec 35-50 UI / kg une fois par semaine. Un sous-groupe de patients est passé à des intervalles de traitement étendus (tous les 10 ou 14 jours) avec une dose recommandée de 75 UI / kg et des ajustements individuels. 21 PTP sont restés sous un traitement prophylactique sur un intervalle de 14 jours pour une durée supplémentaire de traitement de 98 à 575 jours (médiane de 386). 8 de ces sujets (38%) ont connu au moins une hémorragie pendant le traitement prophylactique tous les 14 jours, alors qu'aucune hémorragie n'a été constatée en traitement prophylactique toutes les semaines. La médiane du taux annualisé d'hémorragie (TAH) sous traitement prophylactique tous les 7 jours par IDELVION pour toutes les hémorragies a été de 0,0 (intervalle de 0 à 6) et de 1,08 (intervalle de 0 à 9,1) tous les 14 jours. L'efficacité et la sécurité à long terme du traitement prophylactique de routine ont été confirmées dans une étude d'extension en ouvert de 5 ans. Dans cette étude, un total de 59 PTP \geq 12 ans (54 adultes et 5 adolescents) ont reçu IDELVION en prophylaxie et/ou en traitement à la demande des épisodes hémorragiques.

Les patients ayant reçu un traitement prophylactique ont continué ou commencé avec 35-50 UI / kg une fois par semaine. Un sous-groupe de patients est passé à des intervalles de traitement étendus (tous les 10, 14 ou 21 jours) avec une dose recommandée de 75 UI / kg (10 ou 14 jours) ou de 100 UI / kg (21 jours). À la fin de l'étude, l'intervalle prophylactique était de 7 jours pour 14 PTP (24 %) et l'intervalle prophylactique étendu à 10, 14 et 21 jours était maintenu pour un total de respectivement 11 (19 %), 25 (42 %) et 9 (15 %) PTP. Pendant l'étude, 2 PTP (18 %) recevant le traitement tous les 21 jours sont revenus à une administration plus fréquente en raison de complications hémorragiques accrues. La médiane du taux annualisé d'hémorragie (TAH) sous traitement prophylactique tous les 7, 14 et 21 jours par IDELVION pour toutes les hémorragies a été de respectivement 1,3 (intervalle de 0 à 8), 0,9 (intervalle de 0 à 13) et 0,3 (intervalle de 0 à 5).

Les données actuellement disponibles suggèrent que de plus grands intervalles de traitement, envisageables pour certains patients, peuvent potentiellement être associé à un risque accru d'hémorragie par rapport à un traitement une fois par semaine.

Il convient de noter que le TAH n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteurs et entre les différentes études cliniques.

Prophylaxie et contrôle des hémorragies chez les PTP de moins de 12 ans

L'efficacité d'IDELVION a été évaluée dans une étude de phase 3, dans lequel un total de 27 PTP de sexe masculin entre 1 et 10 ans (âge médian de 6,0 ans) dont 12 patients <6 ans, ont reçu IDELVION pour la prophylaxie et le contrôle des épisodes hémorragiques. Les 27 patients ont reçu un traitement prophylactique hebdomadaire avec IDELVION pendant une durée moyenne sur l'étude de 13,1 mois (9 à 18 mois).

Sur les 106 épisodes hémorragiques, la majorité (94 ; 88,7%) a été traitée avec une seule injection, et 103 (97,2%) ont été traités avec 1 ou 2 injections. L'efficacité hémostatique avec résolution des épisodes hémorragiques a été jugée excellente ou bonne dans 96% des épisodes traités.

L'efficacité et la sécurité à long terme du traitement prophylactique de routine ont été confirmées dans une étude d'extension en ouvert de 5 ans. Dans cette étude, un total de 24 PTP < 12 ans ont reçu IDELVION en prophylaxie et/ou en traitement à la demande des épisodes hémorragiques.

Les patients ayant reçu un traitement prophylactique ont continué avec 35-50 UI / kg une fois par semaine. Un sous-groupe de patients est passé à des intervalles de traitement étendus (tous les 10 ou 14 jours) avec une dose recommandée de 75 UI / kg. À la fin de l'étude, l'intervalle prophylactique était de 7 jours pour 17 PTP (71 %) et l'intervalle prophylactique étendu à 10 et 14 jours était maintenu pour un total de respectivement 3 (12 %) et 4 (17 %) PTP. Pendant l'étude, 4 PTP (50 %) recevant le traitement tous les 14 jours sont revenus à une administration plus fréquente en raison de complications hémorragiques accrues. La médiane du taux annualisé d'hémorragie (TAH) sous traitement prophylactique tous les 7 et 14 jours par IDELVION pour toutes les hémorragies a été de respectivement 2,0 (intervalle de 0 à 14) et 5,6 (intervalle de 0 à 8).

Prise en charge périopératoire

La sécurité et l'efficacité dans le contexte périopératoire ont été évaluées dans deux études pivots de phase 3 et dans une étude d'extension à long terme. L'analyse d'efficacité per protocole comprend 30 chirurgies pratiquées chez 21 patients entre 5 et 58 ans ayant subi des procédures chirurgicales invasives majeures ou mineures, dentaires ou autres. La posologie était individualisée en fonction de la pharmacocinétique et de la réponse clinique du sujet au traitement. Un seul bolus préopératoire compris entre 14 et 163 UI / kg a été utilisé dans 96,7 % (n = 29) des chirurgies. L'efficacité hémostatique a été jugée excellente ou bonne dans toutes les procédures évaluées. Pendant la période postopératoire de 14 jours, les patients ont reçu entre 0 et 11 perfusions et des doses totales comprises entre 0 et 444 UI / kg.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IDELVION chez les patients non préalablement traités dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie B (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Population adultes

La pharmacocinétique (PK) d'IDELVION a été évaluée à la suite d'une injection intraveineuse d'une dose unique de 25, 50 et 75 UI / kg. Les paramètres pharmacocinétiques après une injection unique de 50 UI / kg d'IDELVION (voir tableau ci-dessous) ont été basées sur l'activité du facteur IX plasmatique mesurée par le test de coagulation en un temps. L'activité moyenne du facteur IX au jour 7 et au jour 14 était respectivement de 13,76% et 6,10%, après une dose unique de 50 UI / kg d'IDELVION. L'évaluation de la PK répétée jusqu'à 30 semaines a démontré un profil pharmacocinétique stable et un taux de récupération constant dans le temps.

Des taux résiduels de 5-10% ont été ciblés dans les essais cliniques pour le contrôle des hémorragies en prophylaxie. Les simulations pharmacocinétiques suggèrent que le temps pour atteindre 5% d'activité du facteur IX dans le plasma après une injection unique de 50 UI / kg d'IDELVION est de 12,5 jours pour les adultes.

Paramètres pharmacocinétiques pour les sujets avec une hémophilie sévère (médiane (min, max)) suivant une seule dose d'IDELVION chez des adultes

Paramètres de PK	50 (UI/kg) (N=22)
Récupération progressive ^a (UI/dl)/ (UI/kg)	1,18 (0,86 – 1,86)
C _{max} ^a (UI/dl)	62,7 (40,5 – 87,0)
ASC _{0-inf} (h*UI/dl)	6638 (2810 – 9921)
Elimination t _{1/2} (h)	95,3 (51,5 – 135,7)
CL (ml/h/kg)	0,875 (0,748 – 1,294)

a = corrigé en fonction des niveaux initiaux

ASC = aire sous la courbe concentration plasmatique en facteur IX-temps heure ; CL = clairance ajustée au poids corporel ; Elimination t_{1/2} = demi-vie d'élimination

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) d'IDELVION ont été évalués chez les adolescents (12 à <18 ans) et les enfants (1 à <12 ans) après une injection intraveineuse d'une dose unique de 50 UI / kg. Les paramètres pharmacocinétiques ont été estimées (présentés ci-dessous) sur la base de l'activité du facteur IX plasmatique au cours du profil de temps mesuré par le test de coagulation en une étape.

Comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'IDELVION par catégorie d'âge (Médiane (min, max)) suivant l'injection d'une dose de 50 UI/kg IDELVION

Paramètres de PK	1 à <6 ans (N=12)	6 à <12 ans (N=15)	12 à <18 ans (N=5)
Récupération progressive ^a (UI/dl)/ (UI/kg)	0,968 (0,660 ; 1.280)	1,07 (0,70 ; 1.47)	1,11 (0,84 ; 1,61)
C _{max} ^a (UI/dl)	48,2 (33,0 ; 64,0)	50,5 (34,9 ; 73,6)	55,3 (40,5 ; 80,3)
ASC _{0-inf} (h*UI/dl)	4301 (2900 ; 8263)	4718 (3212 ; 7720)	4804 (2810 ; 9595)
Elimination 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 = corrigé en fonction des niveaux initiaux

ASC = aire sous la courbe concentration plasmatique en facteur IX-temps heure ; CL = clairance ajustée au poids corporel ; Elimination t_{1/2} = demi-vie d'élimination

Des taux résiduels de 5-10% ont été ciblés dans les essais cliniques pour le contrôle des hémorragies en prophylaxie. Les simulations pharmacocinétiques suggèrent que le temps pour atteindre 5% d'activité du facteur IX dans le plasma après une injection unique de 50 UI / kg d'IDELVION est respectivement de 7 jours pour les patients de 1 à moins de 6 ans, 9 jours pour ceux de 6 à moins de 12 ans et 11 jours pour les 12 à 18 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée, génotoxicité, thrombogénicité et la tolérance locale.

Aucune étude pour évaluer la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction n'a été menée.

6. DONNES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Citrate de sodium dihydraté, Polysorbate 80, Mannitol, Saccharose, HCl (pour l'ajustement de pH).

Solvant :

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilités, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, diluants ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.1.

6.3 Durées de conservation

3 ans

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 8 heures à 2-25 ° C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler. Conserver le flacon à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

IDELVION 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (250 UI) dans un flacon de 6 ml (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium).

2,5 ml de solvant dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium).

IDELVION 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (500 UI) dans un flacon de 6 ml (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium).

2,5 ml de solvant dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium).

IDELVION 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (1000 UI) dans un flacon de 6 ml (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium).

2,5 ml de solvant dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium).

IDELVION 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (2000 UI) dans un flacon de 10 ml (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium).

5 ml de solvant dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium).

Présentations

Chaque boîte contient :

IDELVION 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre
1 flacon de 2,5 ml d'eau pour injection
1 dispositif de transfert avec filtre 20/20
Une boîte intérieure contenant :
1 seringue jetable de 5 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons alcoolisés
1 pansement non stérile

IDELVION 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre
1 flacon de 2,5 ml d'eau pour injection
1 dispositif de transfert avec filtre 20/20
Une boîte intérieure contenant :
1 seringue jetable de 5 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons alcoolisés
1 pansement non stérile

IDELVION 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre
1 flacon de 2,5 ml d'eau pour injection
1 dispositif de transfert avec filtre 20/20
Une boîte intérieure contenant :
1 seringue jetable de 5 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons alcoolisés
1 pansement non stérile

IDELVION 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre
1 flacon de 5 ml d'eau pour injection
1 dispositif de transfert avec filtre 20/20
Une boîte intérieure contenant :
1 seringue jetable de 10 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons alcoolisés
1 pansement non stérile

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

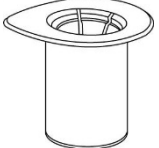
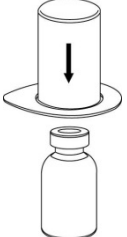

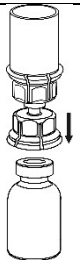
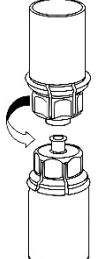

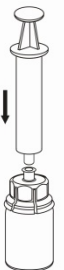
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions générales

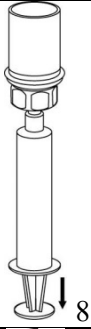
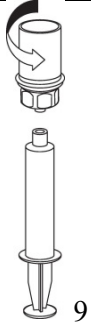
- La solution reconstituée doit être claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune. Après filtration/ prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement à la recherche de particules ou d'une coloration particulière avant l'administration.
- Ne pas utiliser de solutions troubles à l'œil nu ou présentant un dépôt.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués dans des conditions aseptiques.

Reconstitution

Amener le solvant à température ambiante (au-dessous de 25°C). Retirer la capsule des flacons du solvant et de la poudre puis appliquer une solution antiseptique sur les bouchons et laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial.

 <p>1</p>	<p>1. Ouvrir le dispositif Mix2Vial en retirant l'opercule. N'enlevez pas le Mix2Vial de l'emballage!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Placer le flacon de solvant sur une surface plane et propre et le maintenir fermement. En tenant le dispositif Mix2Vial à travers son emballage, pousser l'extrémité bleue de l'adaptateur tout droit à travers le bouchon du flacon de solvant.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retirer avec précaution l'emballage du dispositif Mix2Vial en tenant les bords et en tirant verticalement vers le haut. Bien s'assurer que vous avez seulement retiré l'emballage et que le dispositif Mix2Vial est bien resté en place.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Poser le flacon de poudre sur une surface plane et rigide. Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif Mix2Vial et pousser l'extrémité transparente de l'adaptateur tout droit à travers le bouchon du flacon de poudre. Le solvant coule automatiquement dans le flacon de poudre.</p>
 <p>5</p>	<p>5. En maintenant la partie poudre reconstituée d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer doucement les flacons en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre le dispositif. Jeter le flacon de solvant sur lequel est attachée la partie bleue de l'adaptateur Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Agiter délicatement le flacon de produit sur lequel est attachée la partie transparente de l'adaptateur jusqu'à ce que la substance soit totalement dissoute. Ne pas secouer.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au Luer Lock du dispositif Mix2Vial en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injecter l'air dans le flacon de produit.</p>

Prélèvement et administration

	<p>8. En maintenant le piston de la seringue appuyé, tourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>
	<p>9. Une fois la solution transférée dans la seringue, tenir le corps de la seringue fermement (piston dirigé vers le bas) et déconnecter le dispositif Mix2Vial de la seringue en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.</p>

Pour injecter IDELVION, seul le nécessaire d'administration fourni doit être utilisé car l'échec du traitement peut être une conséquence de l'adsorption, sur les surfaces internes de certains équipements d'injection/ de perfusion, du facteur IX.

Il faut prendre soin que le sang ne pénètre pas dans la seringue remplie de produit, car il existe un risque de coagulation du sang dans la seringue et de formation de caillots de fibrine qui pourraient alors être administrés au patient.

La solution d'IDELVION ne doit pas être diluée.

La solution reconstituée doit être administrée par injection intraveineuse lente. La vitesse d'administration doit être déterminée en tenant compte du confort du patient, à un maximum de 5 ml/min.

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

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

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/16/1095/001
EU/1/16/1095/002
EU/1/16/1095/003
EU/1/16/1095/004

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 mai 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2020

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