

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IDELVION 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

IDELVION 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

IDELVION 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

IDELVION 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

IDELVION 3500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

IDELVION 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE rekombinant fusionsprotein, hvor koagulationsfaktor IX er linket til albumin (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 100 IE/ml albutrepenonacog alfa.

IDELVION 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE rekombinant fusionsprotein, hvor koagulationsfaktor IX er linket til albumin (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 200 IE/ml albutrepenonacog alfa.

IDELVION 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IE rekombinant fusionsprotein, hvor koagulationsfaktor IX er linket til albumin (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 400 IE/ml albutrepenonacog alfa.

IDELVION 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IE rekombinant fusionsprotein, hvor koagulationsfaktor IX er linket til albumin (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 400 IE/ml albutrepenonacog alfa.

IDELVION 3500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 3500 IE rekombinant fusionsprotein, hvor koagulationsfaktor IX er linket til albumin (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 700 IE/ml albutrepenonacog alfa.

Potensen (IE) bestemmes ved hjælp af en 1-trins koagulationstest i henhold til European Pharmacopeia. IDELVIONs specifikke aktivitet er cirka 54-85 IE/mg protein.

Albutrepenonacog alfa er et rensat protein, der fremstilles ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi, frembragt ved genetisk fusion af rekombinant albumin til rekombinant koagulationsfaktor IX. Den genetiske fusion af cDNA af humant albumin til cDNA af human koagulationsfaktor IX gør det muligt at fremstille proteinet som et enkelt rekombinant protein og sikrer produkthomogenitet, idet kemisk konjugering undgås. Portionen med rekombinant faktor IX er identisk med Thr148-allelformen af plasmaderiveret faktor IX. Den spaltelige linker mellem de rekombinante faktor IX-molekyler og de rekombinante albuminmolekyler stammer fra det endogene "aktiveringspeptid" i naturlig faktor IX.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas med 250 IE, 500 IE eller 1000 IE 4,3 mg natrium.

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas med 2000 IE eller 3500 IE 8,6 mg natrium (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
Svagt gult til hvidt pulver og klar, farveløs solvens til injektionsvæske, opløsning.

pH: 6,6.-7,2

Osmolalitet:

IDELVION 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
175-215 mOsm/kg.

IDELVION 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
260-300 mOsm/kg.

IDELVION 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
260-300 mOsm/kg.

IDELVION 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
260-300 mOsm/kg.

IDELVION 3500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
260-300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili B (medfødt mangel på faktor IX).

IDELVION kan bruges til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili B.

Tidligere ubehandlede patienter

IDELVIONs sikkerhed og virkning hos tidligere ubehandlede patienter er endnu ikke klarlagt.

Monitorering af behandling

Under behandlingsforløbet anbefales relevant bestemmelse af faktor IX-niveauet som vejledning til bestemmelse af den dosis, der skal administreres, og af doseringshyppigheden ved gentagne infusioner. Responset på faktor IX kan variere hos den enkelte patient og udvise forskellige halveringstider og forskellig genfinding. Ved dosering baseret på kropsvægt kan justering være nødvendig hos under- og overvægtige patienter. Især ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor IX-aktivitet i plasma) uundværlig.

Ved anvendelse af en *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baseret 1-trins koagulationsanalyse til bestemmelse af faktor IX-aktiviteten i patienternes blodprøver kan faktor IX-aktiviteten i plasma blive signifikant påvirket både af typen af aPTT-reagens og af den referencestandard, der bruges i analysen. Målinger med 1-trins koagulationsanalyse ved brug af kaolinbaseret aPTT-reagens eller Actin FS aPTT-reagens vil sandsynligvis resultere i undervurdering af aktivitetsniveauet. Dette er af særlig vigtighed, når der skiftes laboratorium og/eller ændres på de reagenser, der anvendes i analysen.

Dosering

Dosis og substitutionsbehandlingens varighed afhænger af, hvor alvorlig faktor IX-manglen er, af blødningsstedet og blødningsomfanget samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af faktor IX-enheder, som administreres, udtrykkes i internationale enheder (IE), der er relateret til den aktuelle WHO-standard for faktor IX-præparater. Faktor IX-aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor IX i plasma).

En international enhed (IE) faktor IX-aktivitet er ækvivalent med mængden af faktor IX i én ml normalt humant plasma.

Behandling efter behov

Beregning af den nødvendige dosis af faktor IX er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor IX pr. kg legemsvægt øger faktor IX-aktiviteten i plasma med gennemsnitligt 1,3 IE/dl (1,3 % af den normale aktivitet) hos patienter ≥ 12 år og med 1,0 IE/dl (1,0 % af den normale aktivitet) hos patienter < 12 år. Den nødvendige dosis bestemmes ved hjælp af følgende formel:

Nødvendig dosis (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor IX-forøgelse (% af normalværdien eller IE/dl) x {den reciprokke værdi af observeret genfindning (IE/kg pr. IE/dl)}.

Forventet faktor IX-forøgelse (IE/dl eller % normalværdien) = dosis (IE) x genfindning (IE/dl pr. IE/kg)/legemsvægt (kg).

Den dosis, der skal administreres, og administrationshyppigheden skal altid indrettes efter den kliniske effekt i det enkelte tilfælde.

Patienter < 12 år

Ved en inkrementel genfindning på 1 IE/dl pr. 1 IE/kg beregnes dosis på følgende måde:

Nødvendig dosis (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor IX-stigning (IE/dl) x 1 dl/kg

Eksempel:

1. Et maksimalt niveau på 50 % af normalværdien er påkrævet hos en patient på 20 kg med svær hæmofili B. Den hensigtsmæssige dosis ville være $20 \text{ kg} \times 50 \text{ IE/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1.000 \text{ IE}$.
2. Indgivelse af en dosis på 1.000 IE IDELVION til en patient på 25 kg bør forventes at resultere i en maksimal forøgelse i faktor IX efter injektionen på $1.000 \text{ IE}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (IE/dl pr. IE/kg)} = 40 \text{ IE/dl}$ (40 % af normalværdien).

Patienter ≥ 12 år

Ved en inkrementel genfindning på 1,3 IE/dl pr. 1 IE/kg beregnes dosis på følgende måde:

Nødvendig dosis (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor IX-stigning (IE/dl) x 0,77 dl/kg

Eksempel:

3. Et maksimalt niveau på 50 % af normalværdien er påkrævet hos en patient på 80 kg med svær hæmofili B. Den hensigtsmæssige dosis ville være $80 \text{ kg} \times 50 \text{ IE/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3.080 \text{ IE}$.
4. Indgivelse af en dosis på 2.000 IE IDELVION til en patient på 80 kg bør forventes at resultere i en maksimal forøgelse af faktor IX efter injektionen på $2.000 \text{ IE} \times 1,3 \text{ (IE/dl pr. IE/kg)}/80 \text{ kg} = 32,5 \text{ IE/dl}$ (32,5 % af normalværdien).

I tilfælde af nedenstående blødningshændelser må faktor IX-aktiviteten ikke falde under det givne plasma-aktivitetsniveau (i % af normalværdien eller IE/dl) under episoden. Tabellen kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/ type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor IX- niveau (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer)/ behandlingsvarighed (dage)
<u>Hæmoragi</u> Mindre eller moderat hæmartrose, muskblødning (undtagen iliopsoas) eller oral blødning	30-60	En enkelt dosis bør være tilstrækkelig ved de fleste blødninger. Vedligeholdelsesdosis efter 24-72 timer, hvis der er yderligere tegn på blødning.
<u>Større blødning</u> Livstruende blødninger, blødning i dybtliggende muskler, herunder iliopsoas	60-100	Gentages hver 24.-72. time i den første uge; herefter vedligeholdelsesdosis ugentligt, indtil blødningen stopper, og heling er opnået.
<u>Mindre kirurgiske indgreb</u> Inklusive ukompliceret tandudtrækning	50-80 (før og efter operationen)	En enkelt dosis kan være tilstrækkelig ved de fleste mindre kirurgiske indgreb. Om nødvendigt kan vedligeholdelsesdosis gives efter 24-72 timer, indtil blødningen stopper, og heling er opnået.
<u>Større kirurgiske indgreb</u>	60-100 (før og efter operationen)	Gentages hver 24.-72. time i den første uge; herefter vedligeholdelsesdosis 1-2 gange om ugen, indtil blødningen stopper, og heling er opnået.

Profylakse

Den sædvanlige dosis til langvarig profylakse mod blødning hos patienter med svær hæmofili B er 35-50 IE/kg én gang om ugen.

Visse patienter, som opnår god kontrol med behandling én gang om ugen, kan behandles med op til 75 IE/kg ved et interval på 10 eller 14 dage. Hos patienter > 18 år kan det overvejes at forlænge behandlingsintervallet yderligere (se pkt. 5.1).

I visse tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendigt.

Efter en blødningsepisode under profylakse bør patienterne bibeholde deres profylakseregime så nøje som muligt. IDELVION bør administreres med mindst 24 timer mellem 2 doser eller længere, hvis det vurderes velegnet for patienten.

Pædiatrisk population

Til langvarig profylakse er det anbefalede dosisregime 35-50 IE/kg én gang om ugen (se pkt. 5.1 og 5.2). Hos unge på 12 år og derover er dosisbefalingerne de samme som hos voksne (se ovenfor).

Administration

Intravenøs anvendelse.

Den rekonstituerede injektionsvæske skal injiceres langsomt intravenøst med en hastighed, der er behagelig for patienten, op til maksimalt 5 ml/min.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Allergisk reaktion over for hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergiske overfølsomhedsreaktioner med IDELVION. Præparatet indeholder spor af hamsterproteiner. Patienterne skal informeres om omgående at afbryde behandlingen og kontakte lægen, hvis overfølsomhedssymptomer skulle forekomme. Patienterne skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner såsom urticaria, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock iværksættes.

Inhibitorer

Efter gentagen behandling med humane koagulationsfaktor IX-præparater skal patienterne monitoreres for udvikling af neutraliserende antistoffer (inhibitorer), der bør kvantificeres i Bethesda-enheder (BE) under anvendelse af relevante biologiske test. Der er rapporteret om dannelse af inhibitorer til faktor IX under faktorsubstitutionsbehandling med IDELVION i behandlingen af hæmofili B.

I litteraturen er der rapporter, som viser en forbindelse mellem forekomst af faktor IX-inhibitor og allergiske reaktioner. Alle patienter, der oplever allergiske reaktioner, bør derfor undersøges for tilstedeværelsen af inhibitorer. Det skal bemærkes, at patienter med faktor IX-inhibitorer kan have øget risiko for anafylaksi ved efterfølgende eksponering for faktor IX.

På grund af risikoen for allergiske reaktioner med faktor IX-koncentrater bør de første administrationer af faktor IX ud fra den behandlende læges vurdering foretages under lægeligt opsyn med mulighed for relevant håndtering af allergiske reaktioner.

Tromboemboli

På grund af den potentielle risiko for trombotiske komplikationer skal klinisk overvågning for tidlige tegn på trombose og konsumptiv koagulopati under anvendelse af relevant biologisk testning initieres, når dette præparat administreres til patienter med leversygdom, til patienter postoperativt, til nyfødte og til patienter med risiko for trombotisk fænomen eller dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). I hvert enkelt tilfælde skal fordelene ved behandling med IDELVION vejes op imod risikoen for disse komplikationer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor IX øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelaterede komplikationer

Når det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer inklusive lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet tages i betragtning

Ældre

Kliniske studier med IDELVION har ikke inkluderet personer på 65 år og derover. Det vides ikke, om de reagerer anderledes end yngre personer

Induktion af immuntolerance

IDELVIONs sikkerhed og virkning med hensyn til induktion af immuntolerance er ikke klarlagt.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder op til 8,6 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,4 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem humane koagulationsfaktor IX (rDNA)-præparater og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med faktor IX. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili B hos kvinder er der ingen tilgængelige data fra brug af faktor IX under graviditet og amning.

Faktor IX bør derfor kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er klart indiceret.

Der findes ingen data om virkningen af faktor IX på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

IDELVION påvirker ikke evnen til føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden og svien på infusionsstedet, kuldegysninger, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, urticaria, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, konstriktion af thorax, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende åndedræt) er observeret i sjældne tilfælde og kan i nogle tilfælde progrediere til alvorlig anafylaksi (herunder shock). I visse tilfælde har disse reaktioner progredieret til alvorlig anafylaksi, og de er forekommet i tæt tidsmæssig sammenhæng med udvikling af faktor IX-inhibitorer (se også pkt. 4.4). Der er rapporteret nefrotisk syndrom efter forsøg på induktion af immuntolerance hos hæmofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer og allergiske reaktioner i anamnesen.

I meget sjældne tilfælde er der observeret udvikling af antistoffer mod hamsterprotein, der var forbundet med overfølsomhedsreaktioner.

Patienter med hæmofili B kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor IX. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden vise sig ved utilstrækkeligt klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter. Der blev rapporteret udvikling af inhibitorer i et igangværende klinisk studie med tidligere ubehandlede patienter. Der er observeret udvikling af inhibitorer hos tidligere behandlede patienter efter markedsføring af IDELVION. Der er en potentiel risiko for tromboemboliske hændelser efter administration af faktor IX-præparater. Risikoen er højst ved præparater med lav renhed. Faktor IX-præparater med lav renhed har været forbundet med tilfælde af myokardieinfarkt, dissemineret intravaskulær koagulation, venøs trombose og lungeemboli. Faktor IX med høj renhed er sjældent forbundet med sådanne bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er opstillet efter MedDRAs klassifikation (systemorganklasse og foretrukket term). Bivirkningerne i tabellen er indberettet i kliniske studier og/eller identificeret i forbindelse med brug efter markedsføringen.

Hyppigheden er vurderet i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed pr. patient
Blod og lymfesystem	FIX-hæmning/udvikling af inhibitorer	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Ikke almindelig
	Eksem	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Én tidligere ubehandlet patient i det igangværende kliniske studie udviklede høj titer inhibitor mod faktor IX. Der er utilstrækkelige data til at give information om incidensen af inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være det samme som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om symptomer i forbindelse med overdosering af IDELVION.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: hæmostatika, koagulationsfaktor IX, ATC-kode B02BD04.

Virkningsmekanisme

Faktor IX er et enkeltkæde-glykoprotein med en molekylmasse på cirka 68.000 dalton. Det er en vitamin-K-afhængig koagulationsfaktor, som syntetiseres i leveren. Faktor IX aktiveres af faktor XIa i den interne koagulationskaskade (*intrinsic pathway*) og af faktor VII/vævsfaktorkompleks i den eksterne koagulationskaskade (*extrinsic pathway*). Aktiveret faktor IX i kombination med aktiveret faktor VIII aktiverer faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der kan dannes et koagel. Hæmofili B er en kønsbundet arvelig blødningsforstyrrelse, som skyldes nedsat niveau af faktor IX. Den fører til kraftige blødninger

i led, muskler og indre organer, enten i form af spontane blødninger eller som følge af traume på grund af ulykke eller kirurgi. Ved substitutionsterapi øges plasmakoncentrationen af faktor IX, hvilket muliggør en midlertidig korrektion af faktormanglen og dermed af blødningstendensen.

Bemærk! ABR (årlig blødningsrate) er ikke sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske studier.

Albutrepenonacog alfa er en rekombinant koagulationsfaktor IX. Albutrepenonacog alfas forlængede halveringstid og øgede systemiske eksponering (se pkt. 5.2) opnås ved fusion med rekombinant albumin. Albumin er et naturligt, inert transportprotein i plasma med en halveringstid på cirka 20 dage.

Albutrepenonacog alfa forbliver uomdannet i cirkulationen, indtil faktor IX aktiveres, hvorpå albumin spaltes fra, og aktiveret faktor IX (FIXa) frigives, når der er brug for det i forbindelse med koagulation.

Generel information om klinisk virkning og sikkerhed

Et fase 1/2-studie vurderede rIX-FPs virkning og evne til at forebygge blødningsepisoder hos 17 forsøgsparticipanter (i alderen 13-46 år). 13 forsøgsparticipanter i armen med profylakse fik ugentlig profylakse med IDELVION i cirka 11 måneder, og 4 forsøgsparticipanter i armen med behandling efter behov fik IDELVION ved forekomst af blødning. Alle 85 blødningsepisoder blev behandlet med succes med 1 eller 2 doser IDELVION.

IDELVIONs virkning blev evalueret i den åbne, ukontrollerede del af et fase 2/3-studie, hvor i alt 63 mandlige, tidligere behandlede patienter (PTP'er) i alderen 12 og 61 år fik IDELVION, enten som profylakse 1 gang hver 7., 10. og/eller 14. dag og/eller til behandling af blødningsepisoder efter behov. Alle forsøgsparticipanter havde svær (FIX-niveau < 1 %) eller moderat svær (FIX-niveau ≤ 2 %) hæmofili B. 40 PTP'er fik IDELVION som profylakse.

Forsøgsparticipanter, der fik profylaktisk behandling, startede med 35-50 IE/kg én gang om ugen. En undergruppe af patienter skiftede til forlængede behandlingsintervaller (hver 10. eller 14. dag) med en anbefalet dosis på 75 IE/kg og individuelle justeringer. 21 PTP'er fortsatte profylaksen med det forlængede 14-dages interval i en ekstra behandlingsperiode på 98 til 575 (median 386) dage. Blandt disse forsøgsparticipanter oplevede 8 (38 %) mindst én blødning under behandlingen med profylakse hver 14. dag, hvorimod de ikke havde nogen blødningshændelser under behandlingen med profylakse én gang om ugen. Den mediane årlige blødningsrate (ABR) for alle blødninger med IDELVION var 0,0 (interval 0-6) ved 7-dages profylakse og 1,08 (interval 0-9,1) ved 14-dages profylakse.

Den langsigtede virkning og sikkerhed ved rutinemæssig profylaksebehandling er blevet bekræftet i et ublindet forlængelsesstudie i op til 5 år. I dette studie fik i alt 59 PTP'er ≥ 12 år (54 voksne og 5 unge) IDELVION, enten som profylakse og/eller til behandling af blødningsepisoder efter behov.

De patienter, der fik profylaktisk behandling, fortsatte eller startede med 35-50 IE/kg én gang om ugen. En undergruppe af patienter skiftede til forlængede behandlingsintervaller (hver 10., 14. eller 21. dag) med en anbefalet dosis på 75 IE/kg (10 eller 14 dage) eller 100 IE/kg (21 dage). Ved studiets slutning var 14 PTP'er (24 %) i profylakse med 7 dages interval, og i alt 11 (19 %), 25 (42 %) og 9 (15 %) PTP'er forblev i profylakse med forlænget interval på hhv. 10, 14 og 21 dage. I løbet af studiet skiftede 2 PTP'er (18 %) på 21-dages regimet tilbage til en mere hyppig dosering på grund af øgede blødningskomplikationer. De estimerede mediane årlige blødningsrater (ARB'er) med 7-, 14- og 21-dages profylakse med IDELVION for alle blødninger var hhv. 1,3 (interval 0-8), 0,9 (interval 0-13) og 0,3 (interval 0-5).

De nuværende tilgængelige oplysninger understøtter forlængelse af behandlingsintervallerne for visse patienter, selvom det potentielt kan være forbundet med en øget risiko for blødning sammenlignet med behandling én gang om ugen.

Profylakse og kontrol af blødning hos PTP'er under 12 år

IDELVIONs virkning er blevet evalueret i et fase 3-studie, hvor i alt 27 tidligere behandlede drenge i alderen 1 til 10 år (medianalder 6,0 år), hvoraf 12 patienter < 6 år, fik IDELVION til profylakse og kontrol af blødningsepisoder. Alle 27 forsøgsparticipanter fik ugentlig profylaktisk behandling med IDELVION i en gennemsnitlig studievarighed på 13,1 måneder (9-18 måneder).

Størstedelen af de 106 blødningsepisoder (94; 88,7 %) blev behandlet med enkelt injektion, 103 (97,2 %) blev behandlet med 1-2 injektioner. Den hæmostatiske virkning til at stoppe blødning blev vurderet som fremragende eller god ved 96 % af alle behandlede blødningsepisoder.

Den langsigtede virkning og sikkerhed ved rutinemæssig profylaksebehandling er blevet bekræftet i et ublindt forlængelsesstudie i op til 5 år. I dette studie fik i alt 24 PTP'er < 12 år IDELVION, enten som profylakse og/eller til behandling af blødningsepisoder efter behov. De patienter, der fik profylaktisk behandling, fortsatte med 35-50 IE/kg én gang om ugen. En undergruppe af patienter skiftede til forlængede behandlingsintervaller (hver 10. eller 14. dag) med en anbefalet dosis på 75 IE/kg. Ved studiets slutning var 17 PTP'er (71 %) i profylakse med 7 dages interval, og i alt 3 (12 %) og 4 (17 %) PTP'er forblev i profylakse med forlænget interval på hhv. 10 og 14 dage. I løbet af studiet skiftede 4 PTP'er (50 %) på 14-dages regimet tilbage til en mere hyppig dosering på grund af øgede blødningsskadekomplikationer. De estimerede mediane årlige blødningsrater (ARB'er) med 7- og 14-dages profylakse med IDELVION for alle blødninger var hhv. 2,0 (interval 0-14) og 5,6 (interval 0-8).

Perioperativ behandling

Sikkerheden og virkningen ved perioperativ brug er blevet evalueret i to pivotale fase 3-studier og i et langvarigt forlængelsesstudie. Per-protokol-effektanalysen omfattede 30 kirurgiske indgreb udført hos 21 patienter i alderen 5-58 år, der gennemgik større eller mindre kirurgiske indgreb, tandoperationer eller andre invasive kirurgiske indgreb. Doseringen blev individuelt fastlagt på baggrund af forsøgsparticipantens farmakokinetiske og kliniske respons på behandlingen. Ved 96,7 % (n=29) af de kirurgiske indgreb blev der anvendt en enkelt præoperativ bolusdosis på 14 til 163 IE/kg. Den hæmostatiske virkning blev bedømt som fremragende eller god ved alle de vurderede indgreb. I løbet af den 14 dage lange postoperative periode fik patienterne mellem 0 og 11 infusioner, og de totale doser var fra 0 til 444 IE/kg.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med IDELVION hos tidligere ubehandlede patienter ved behandling og profylakse af blødning ved hæmofili B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Voksne

Farmakokinetikken af IDELVION blev evalueret efter en intravenøs injektion af en enkelt dosis på 25, 50 og 75 IE/kg. De farmakokinetiske parametre efter en enkelt injektion af 50 IE/kg IDELVION (se tabellen nedenfor) er baseret på aktiviteten af faktor IX i plasma, målt ved 1-trins koagulationsanalyse. Den gennemsnitlige faktor IX-aktivitet på dag 7 og dag 14 var hhv. 13,76 % og 6,10 % efter en enkeltdosis på 50 IE/kg IDELVION. Ved gentagen farmakokinetisk vurdering i op til 30 uger blev der påvist en stabil farmakokinetisk profil, og den inkrementelle genfinding var konsistent over tid. Minimalniveau på 5-10 % har været målet i kliniske studier, der vurderede opnåelse af blødningsskadekontrol på profylakse. Farmakokinetiske simulationer tyder på, at tiden til opnåelse af 5 % faktor IX-aktivitet i plasma efter en enkelt injektion af 50 IE/kg IDELVION er 12,5 dage for voksne.

Farmakokinetiske parametre for forsøgsparticipanter med svær hæmofili (median (min.; maks.)) efter en enkelt injektion af IDELVION hos voksne

Farmakokinetiske parametre	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} (t*IE/dl)	6.638 (2.810; 9.921)
Elimination t _{1/2} (t)	95,3 (51,5; 135,7)
CL (ml/t/kg)	0,875 (0,748; 1,294)

^a= korrigeret for baselineniveauer

IR = inkrementel genfindning; AUC = arealet under tid-faktor IX-aktivitetskurven; CL = legemsvægtjusteret clearance; Elimination t_{1/2} = eliminationshalveringstid

Pædiatrisk population

IDELVIONs farmakokinetiske parametre blev evalueret hos unge (12 til <18 år) og spædbørn og børn (1 til <12 år) efter intravenøs injektion af en enkelt dosis på 50 IE/kg. De farmakokinetiske parametre (angivet nedenfor) blev estimeret på grundlag af profilen for faktor IX-aktivitet i plasma over tid, målt ved 1-trins koagulationsanalysen.

Sammenligning af farmakokinetiske parametre for IDELVION hos børn (median (min.; maks.)) efter en enkelt injektion af 50 IE/kg IDELVION

Farmakokinetiske parametre	1 til <6 år (N=12)	6 til <12 år (N=15)	12 til <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} (t*IE/dl)	4.301 (2.900; 8.263)	4.718 (3.212; 7.720)	4.804 (2.810; 9.595)
Elimination t _{1/2} (t)	86,2 (72,6; 105,8)	89,3 (62,1; 123,0)	88,8 (51,5; 130,0)
CL (ml/t/kg)	1,16 (0,61; 1,72)	1,06 (0,65; 1,56)	1,04 (0,52; 1,67)

^a= korrigeret for baselineniveauer

IR = inkrementel genfindning; AUC = arealet under tid-faktor IX-aktivitetskurven; CL = legemsvægtjusteret clearance; Elimination t_{1/2} = eliminationshalveringstid

Minimalniveau på 5-10 % har været målet i kliniske studier, der undersøgte opnåelse af blødningskontrol på profylakse. Farmakokinetiske simulationer tyder på, at tiden til opnåelse af 5 % faktor IX-aktivitet i plasma efter en enkelt injektion af 50 IE/kg IDELVION er 7 dage for alderen 1-<6 år, 9 dage for alderen 6-<12 år og 11 dage for alderen 12-<18 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdosis og efter gentagne doser, genotoksicitet, trombogenicitet og lokal tolerabilitet.

Der er ikke udført studier af karcinogenicitet og reproduktionstoksikologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver:

Natriumcitrat
Polysorbat 80
Mannitol
Saccharose
Saltsyre (til pH-justering)

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Kun det medfølgende administrationssæt bør anvendes, da der kan opstå behandlingssvigt som følge af adsorption af faktor IX på indersiden af visse typer injektionudstyr.

6.3 Opbevaringstid

250 IE, 500 IE, 1000 IE og 2000 IE: 36 måneder
3500 IE: 30 måneder

Efter rekonstitution er der påvist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet på 8 timer ved 2-25 °C. Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold inden brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

IDELVION 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (250 IE) i et 6 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (bromobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

2,5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (bromo- eller chlorobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

IDELVION 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (500 IE) i et 6 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (bromobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

2,5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (bromo- eller chlorobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

IDELVION 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (1000 IE) i et 6 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (bromobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

2,5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (bromo- eller chlorobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

IDELVION 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (2000 IE) i et 10 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (bromobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (bromo- eller chlorobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

IDELVION 3500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (3500 IE) i et 10 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (bromobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (bromo- eller chlorobutylgummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

Pakninger

Hver pakning indeholder:

IDELVION 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning:

1 hætteglas med pulver 1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker

1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 5 ml

1 venepunktursæt

2 alkoholservietter

1 ikke-sterilt plaster

IDELVION 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning:

1 hætteglas med pulver 1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker

1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 5 ml

1 venepunktursæt

2 alkoholservietter

1 ikke-sterilt plaster

IDELVION 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning:

1 hætteglas med pulver

1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker

1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 5 ml

1 venepunktursæt

2 alkoholservietter

1 ikke-sterilt plaster

IDELVION 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning:

1 hætteglas med pulver

1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker

1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 10 ml

1 venepunktursæt

2 alkoholservietter

1 ikke-sterilt plaster

IDELVION 3500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning:

1 hætteglas med pulver

1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker

1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 10 ml

1 venepunktursæt

2 alkoholservietter

1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

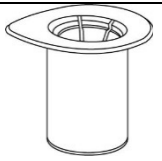
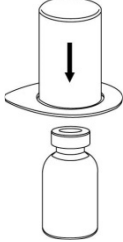


6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering



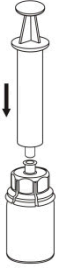
Generelle instruktioner

- Den rekonstituerede injektionsvæske skal være klar eller let opaliserende, gul til farveløs. Efter filtrering/fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal det rekonstituerede præparat kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning, før det indgives.
- Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis den er grumset eller indeholder partikler.
- Rekonstitution og fyldning af sprøjte skal ske under aseptiske forhold.

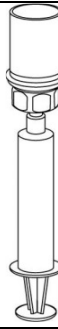

Rekonstitution

Lad solvens opnå stuetemperatur (under 25 °C). Fjern flip-off-hætterne fra hætteglassene med pulver og solvens. Aftør propperne med en antiseptisk opløsning og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakken åbnes.

 <p>1</p>	1. Åbn Mix2Vial ved at trække låget af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakningen!
 <p>2</p>	2. Anbring hætteglasset med solvens på en plan og ren overflade og hold fast i hætteglasset. Tag blisterpakningen med Mix2Vial og tryk spidsen på den blå adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med solvens.
 <p>3</p>	3. Fjern forsigtigt blisterpakningen fra Mix2Vial-sættet ved at tage fat i kanten og trække den lodret op. Sørg for kun at fjerne emballagen - ikke selve Mix2Vial-sættet.
 <p>4</p>	4. Stil hætteglasset med pulver på en plan og fast overflade. Vend hætteglasset med solvens med Mix2Vial-sættet monteret og tryk spidsen på den transparente adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Solvensen løber automatisk over i hætteglasset med pulver.

 <p>5</p>	<p>5. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med pulver er monteret, og med den anden hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med solvens er monteret. Skru forsigtigt sættet fra hinanden i 2 dele ved at dreje mod uret. Kassér hætteglasset med solvens med den blå Mix2Vial-adapterdel monteret.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Rotér forsigtigt hætteglasset med pulver med den transparente adapter fastgjort, indtil pulveret er helt opløst. Må ikke rystes.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Fastgør sprøjten på Mix2Vial-sættets luer lock-tilkobling ved at dreje med uret, mens hætteglasset med pulver stadig er stående. Sprøjt luft ind i hætteglasset med pulver.</p>

Fyldning af sprøjten og administration

 <p>8</p>	<p>8. Hold stemplet i bund og vend op og ned på systemet. Træk injektionsvæsken ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Kontroller, at al injektionsvæsken er overført til sprøjten. Tag godt fat i sprøjtecyklinderen (hold sprøjten med stemplet nedad) og fjern den transparente Mix2Vial-adapter fra sprøjten ved at dreje mod uret.</p>

Sørg omhyggeligt for, at der ikke kommer blod i den fyldte sprøjte, da der er en risiko for, at blodet kan koagulere i sprøjten, så der administreres fibrinkoagler til patienten.

Den rekonstituerede IDELVION-injektionsvæske må ikke fortyndes.

Den rekonstituerede injektionsvæske skal administreres som langsom intravenøs injektion. Administrationshastigheden skal fastsættes til et niveau, der er komfortabelt for patienten, dog højst 5 ml/min.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1095/001
EU/1/16/1095/002
EU/1/16/1095/003
EU/1/16/1095/004
EU/1/16/1095/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11 maj 2016
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 250 IE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IDELVION 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
albutrepenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Albutrepenonacog alfa 250 IE (100 IE/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: Natriumcitrat, polysorbat 80, mannitol, saccharose, HCl.
Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
1 hætteglas med pulver: 250 IE albutrepenonacog alfa
1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 5 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1095/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

IDELVION 250 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER 250 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IDELVION 250 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
albutrepenonacog alfa
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS 2,5 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 500 IE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IDELVION 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
albutrepenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Albutrepenonacog alfa 500 IE (200 IE/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: Natriumcitrat, polysorbat 80, mannitol, saccharose, HCl.
Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
1 hætteglas med pulver: 500 IE albutrepenonacog alfa
1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 5 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1095/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

IDELVION 500 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER 500 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IDELVION 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
albutrepenonacog alfa
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS 2,5 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 1000 IE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IDELVION 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
albutrepenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Albutrepenonacog alfa 1000 IE (400 IE/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: Natriumcitrat, polysorbat 80, mannitol, saccharose, HCl.
Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
1 hætteglas med pulver: 1000 IE albutrepenonacog alfa
1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 5 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1095/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

IDELVION 1000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER 1000 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IDELVION 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
albutrepenonacog alfa
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS 2,5 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 2000 IE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IDELVION 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
albutrepenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Albutrepenonacog alfa 2000 IE (400 IE/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: Natriumcitrat, polysorbat 80, mannitol, saccharose, HCl.
Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
1 hætteglas med pulver: 2000 IE albutrepenonacog alfa
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1095/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

IDELVION 2000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER 2000 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IDELVION 2000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
albutrepenonacog alfa
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS 5 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 3500 IE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IDELVION 3500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
albutrepenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Albutrepenonacog alfa 3500 IE (700 IE/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: Natriumcitrat, polysorbat 80, mannitol, saccharose, HCl
Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver: 3500 IE albutrepenonacog alfa
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1095/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

IDELVION 3500 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER 3500 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IDELVION 3500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
albutrepenonacog alfa
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS 5 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

KARTON TIL ADMINISTRATIONSSÆT (INDRE KARTON)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Administrationssæt

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

CSL Behring

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

IDELVION 250 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
IDELVION 500 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
IDELVION 1000 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
IDELVION 2000 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
IDELVION 3500 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

albutrepenonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge IDELVION
3. Sådan skal du bruge IDELVION
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er IDELVION?

IDELVION er et lægemiddel mod hæmofili (blødersygdom), der erstatter den naturlige koagulationsfaktor IX (størkningsfaktor). Det aktive stof i IDELVION er albutrepenonacog alfa (rekombinant fusionsprotein (rIX-FP), hvor koagulationsfaktor IX er linket til albumin).

Faktor IX medvirker til blodets størkning (koagulation). Patienter med hæmofili B mangler denne faktor, hvilket betyder, at deres blod ikke koagulerer så hurtigt, som det bør, hvorved tendensen til blødninger øges. IDELVION virker ved at erstatte faktor IX hos patienter med hæmofili B, så deres blod kan størkne.

Hvad bruges IDELVION til?

IDELVION bruges til at forebygge eller stoppe blødning som følge af mangel på faktor IX hos patienter i alle aldersgrupper med hæmofili B (også kaldet medfødt faktor IX-mangel eller Christmas' sygdom).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge IDELVION

Brug ikke IDELVION

- hvis du er allergisk over for det aktive stof (albutrepenonacog alfa) eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis du er allergisk over for hamsterproteiner.

Advarsler og forsigtighedsregler

Det anbefales på det kraftigste, at du noterer produktets navn og batchnummer hver gang, du bruger IDELVION, for at bevare et overblik over de produkter og produktpartier, du har brugt.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger IDELVION.

- Der kan forekomme allergiske reaktioner (overfølsomhed). Præparatet indeholder spor af hamsterproteiner (se også afsnittet "Brug ikke IDELVION"). **Hold straks op med at bruge lægemidlet, hvis du får symptomer på allergiske reaktioner, og kontakt din læge eller det behandlingscenter, hvor du bliver fulgt.** Din læge vil oplyse dig om de **tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner**. De omfatter nældefeber, udslæt over hele kroppen, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, lavt blodtryk (hypotension) og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion, der kan give alvorligt vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed).
- På grund af risikoen for allergiske reaktioner med faktor IX vil du få din første dosis af IDELVION under lægelig observation i omgivelser, hvor der kan gives hensigtsmæssig behandling af allergiske reaktioner.
- Dannelse af **inhibitorer** (neutraliserende antistoffer) er en kendt komplikation, der er rapporteret under behandling med IDELVION. Inhibitorerne bevirker, at behandlingen ikke længere virker. Kontakt straks din læge, hvis din blødning ikke kan kontrolleres med IDELVION. Du vil blive fulgt regelmæssigt for udvikling af inhibitorer.
- Hvis du har en lever- eller hjertesygdom, eller hvis du er blevet opereret for nyligt, skal du fortælle det til lægen, da det indebærer en øget risiko for størkningsproblemer.
- Hvis du har brug for et centralt venekateter til injektion af IDELVION, vil lægen tage højde for risikoen for komplikationer, herunder lokale infektioner, bakterier i blodet (blodforgiftning) og dannelse af en blodprop i blodkar (trombose) på det sted, hvor kateteret er anlagt.

Brug af anden medicin sammen med IDELVION

- Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Gravide kvinder og kvinder, der ammer, må kun få IDELVION, hvis det er absolut nødvendigt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

IDELVION påvirker ikke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

IDELVION indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 8,6 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge IDELVION

Behandlingen skal startes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af blødersygdomme. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Din læge vil beregne, hvilken dosis af IDELVION du har brug for. Hvor meget IDELVION, du skal have, samt behandlingens varighed afhænger af:

- hvor alvorlig sygdommen er
- hvor og hvor meget du bløder

- din almentilstand, og hvordan du reagerer på behandlingen
- hvor meget du vejer

Lægen eller sygeplejersken giver dig IDELVION som en indsprøjtning i en vene (intravenøst, i.v.) efter rekonstitution af pulveret i den medfølgende solvens. Du eller en anden person kan også give IDELVION som en i.v. indsprøjtning, men først efter tilstrækkelig oplæring deri.

Hvis du har brugt for meget IDELVION

Kontakt omgående lægen, hvis du har indsprøjtet mere af IDELVION, end lægen har anvist.

Hvis du holder op med at bruge IDELVION

Hold ikke op med at bruge IDELVION uden først at rådføre dig med din læge.

Fremstilling og indgivelse

Generel vejledning

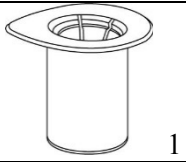
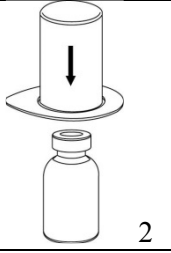
- Pulveret skal blandes med opløsningsmidlet (solvensen) og overføres fra hætteglasset på en sådan måde, at lægemidlet holdes sterilt (fri for bakterier). Lægen vil vise dig, hvordan du klargør opløsningen, og hvordan du trækker den korrekt op af hætteglasset.
- IDELVION må ikke blandes med andre lægemidler eller opløsningsmidler end dem, der er nævnt i punkt 6.
- Injektionsvæsken skal være klar eller med let opalglans, gul til farveløs, dvs. den kan funkke, når den holdes op i lyset, men må ikke indeholde tydelige partikler. Efter filtrering og fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal injektionsvæskens udseende kontrolleres før brug. Brug ikke injektionsvæsken, hvis den er grumset eller indeholder fnug eller partikler.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer og efter lægens anvisning






Fremstilling af injektionsvæske

Lad IDELVION pulver og væske opnå stue- eller legemstemperatur uden at åbne hætteglassene. Dette kan enten gøres ved at lade hætteglassene stå i stuetemperatur i en times tid eller ved at holde dem i hænderne i nogle få minutter.

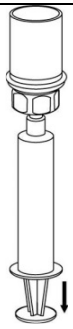
Udsæt IKKE hætteglassene for direkte varme. Hætteglassene må ikke opvarmes til over legemstemperatur (37 °C).

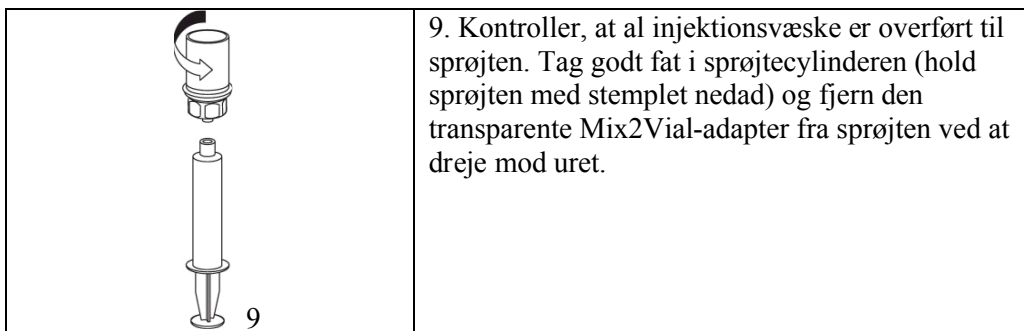
Fjern forsigtigt beskyttelseshætterne fra hætteglassene og rens de blottede gummipropper med en spritserviet. Lad hætteglassene tørre, før du åbner Mix2Vial-pakken (der indeholder overførselssæt med filter). Følg derefter vejledningen nedenfor.

	<p>1. Åbn Mix2Vial ved at trække låget af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakningen!</p>
	<p>2. Anbring hætteglasset med solvens på en plan og ren overflade og hold fast i hætteglasset. Tag blisterpakningen med Mix2Vial og tryk spidsen på den blå adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med solvens.</p>

 <p>3</p>	<p>3. Fjern forsigtigt blisterpakningen fra Mix2Vial-sættet ved at tage fat i kanten og trække den lodret op. Sørg for kun at fjerne emballagen - ikke selve Mix2Vial-sættet.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Stil hætteglasset med pulver på en plan og fast overflade. Vend hætteglasset med solvens med Mix2Vial-sættet monteret og tryk spidsen på den transparente adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Solvensen løber automatisk over i hætteglasset med pulver.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med pulver er monteret, og med den anden hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med solvens er monteret. Skru forsigtigt sættet fra hinanden i 2 dele ved at dreje mod uret. Kassér hætteglasset med solvens med den blå Mix2Vial-adapterdel monteret.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Rotér forsigtigt hætteglasset med pulver med den transparente adapter fastgjort, indtil pulveret er helt opløst. Må ikke rystes.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Fastgør sprøjten på Mix2Vial-sættets luer lock-tilkobling ved at dreje med uret, mens hætteglasset med pulver stadig er stående. Sprøjt luft ind i hætteglasset med pulver.</p>

Fyldning af sprøjten og administration

 <p>8</p>	<p>8. Hold stemplet i bund og vend op og ned på systemet. Træk injektionsvæsken ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
--	---



Indfør kanylen i en vene ved hjælp af venepunktursættet, der følger med lægemidlet. Lad blod flyde tilbage til enden af røret. Fastgør sprøjten på den ende af venepunktursættet, som er forsynet med gevind. **Giv den fremstillede injektionsvæske som langsom injektion (i et tempo, der er behageligt for dig, dog højst 5 ml/min) i en vene.** Følg den vejledning, som du har fået af din læge. Pas på, at der ikke kommer blod i den fyldte sprøjte.

Vær opmærksom på, om der forekommer bivirkninger med det samme. Hvis du får bivirkninger, der kan skyldes indgivelse af IDELVION, skal du stoppe injektionen (se også afsnit 2 og 4).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen:

- **hvis du får symptomer på en allergisk reaktion (se nedenfor)**
- **hvis du opdager, at lægemidlet er holdt op med at virke korrekt**

Følgende bivirkninger er set med faktor IX-medicin:

- Allergiske overfølsomhedsreaktioner er mulige (med hyppigheden 'ikke almindelig') og kan omfatte følgende symptomer: nældefeber, hududslæt (nældefeber over hele kroppen), trykken for brystet, pibende vejrtrækning, lavt blodtryk (hypotension) og anafylaksi (en alvorlig reaktion, der forårsager alvorlige vejrtrækningsproblemer eller svimmelhed). I sådanne tilfælde skal du straks holde op med at bruge dette lægemiddel og kontakte din læge.
- Neutraliserende antistoffer (inhibitorer): Medicinen holder op med at virke korrekt (blødning varer ved). Du kan udvikle inhibitorer mod faktor IX (hyppighed ikke kendt), og i så fald holder faktor IX op med at virke korrekt. I sådanne tilfælde skal du straks holde op med at bruge dette lægemiddel og kontakte din læge.

Følgende bivirkninger er set med IDELVION med hyppigheden **almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Hovedpine
- Reaktionen på injektionsstedet
- Svimmelhed

Følgende bivirkninger er set med hyppigheden **ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- Udslæt
- Eksem

Bivirkninger hos børn og unge

Bivirkninger hos børn forventes at være de samme som hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og karten.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Den fremstillede injektionsvæske skal helst anvendes med det samme.
- Hvis den fremstillede injektionsvæske ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden efter anbrud og opbevaringsforholdene før brug brugerens ansvar.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IDELVION indeholder

Aktivt stof:

250 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 100 IE/ml albutrepenonacog alfa.

500 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 200 IE/ml albutrepenonacog alfa.

1000 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 400 IE/ml albutrepenonacog alfa.

2000 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 400 IE/ml albutrepenonacog alfa.

3500 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 700 IE/ml albutrepenonacog alfa.

Øvrige indholdsstoffer:

Natriumcitrat, polysorbat 80, mannitol, saccharose og saltsyre (til pH-justering)

Se sidste afsnit i punkt 2.

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

IDELVION fremstår som et svagt gult til hvidt pulver og udleveres sammen med vand til injektionsvæsker som solvens.

Den fremstillede injektionsvæske skal være klar eller med let opalglans, gul til farveløs, dvs. den kan funkke, når den holdes op i lyset, men må ikke indeholde tydelige partikler.

Udlevering:

En pakning med 250, 500 eller 1000 IE indeholder:

1 hætteglas med pulver

1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker

1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 5 ml

1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

En pakning med 2000 eller 3500 IE indeholder:

1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Den indre æske indeholder:

1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel.: +36 1 213 4290

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

España

CSL Behring S.A.

Polska

CSL Behring Sp.z o.o.

Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring S.A.

Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.

Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB

Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39 02 34964 200

Κόπος

CSL Behring EΠE

Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA

Tel: +371 6 7450497

Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda

Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl

Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

NEOX s.r.o.-podružnica v Sloveniji

Tel:+ 386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB

Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom(Northern Ireland)

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 305 17254

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Dosering

Dosis og substitutionsbehandlingens varighed afhænger af, hvor alvorlig faktor IX-manglen er, af blødningsstedet og blødnings-omfanget samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af faktor IX-enheder, som administreres, udtrykkes i internationale enheder (IE), der er relateret til den aktuelle WHO-standard for faktor IX-præparater. Faktor IX-aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor IX i plasma).

En international enhed (IE) faktor IX-aktivitet er ækvivalent med mængden af faktor IX i én ml normalt humant plasma.

Behandling efter behov

Beregning af den nødvendige dosis af faktor IX er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor IX pr. kg legemsvægt øger faktor IX-aktiviteten i plasma med gennemsnitligt 1,3 IE/dl (1,3 % af den normale aktivitet) hos patienter ≥ 12 år og med 1,0 IE/dl (1,0 % af den normale aktivitet) hos patienter < 12 år. Den nødvendige dosis bestemmes ved hjælp af følgende formel:

Nødvendig dosis (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor IX-forøgelse (% af normalværdien eller IE/dl) x {den reciprokke værdi af observeret genfindning (IE/kg pr. IE/dl)}.

Forventet faktor IX-forøgelse (IE/dl eller % normalværdien) = dosis (IE) x genfindning (IE/dl pr. IE/kg)/legemsvægt (kg).

Den dosis, der skal administreres, og administrationshyppigheden skal altid indrettes efter den kliniske effekt i det enkelte tilfælde.

Patienter < 12 år

Ved en inkrementel genfindning på 1 IE/dl pr. 1 IE/kg beregnes dosis på følgende måde:

Nødvendig dosis (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor IX-stigning (IE/dl) x 1 dl/kg

Eksempel:

1. Et maksimalt niveau på 50 % af normalværdien er påkrævet hos en patient på 20 kg med svær hæmofili B. Den hensigtsmæssige dosis ville være 20 kg x 50 IE/dl x 1 dl/kg = 1.000 IE.
2. Indgivelse af en dosis på 1.000 IE IDELVION til en patient på 25 kg bør forventes at resultere i en maksimal forøgelse i faktor IX efter injektionen på 1.000 IE/25 kg x 1,0 (IE/dl pr. IE/kg) = 40 IE/dl (40 % af normalværdien).

Patienter ≥ 12 år

Ved en inkrementel genfindning på 1,3 IE/dl pr. 1 IE/kg beregnes dosis på følgende måde:

Nødvendig dosis (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor IX-stigning (IE/dl) x 0,77 dl/kg

Eksempel:

3. Et maksimalt niveau på 50 % af normalværdien er påkrævet hos en patient på 80 kg med svær hæmofili B. Den hensigtsmæssige dosis ville være 80 kg x 50 IE/dl x 0,77 dl/kg = 3.080 IE.
4. Indgivelse af en dosis på 2.000 IE IDELVION til en patient på 80 kg bør forventes at resultere i en maksimal forøgelse af faktor IX efter injektionen på 2.000 IE x 1,3 (IE/dl pr. IE/kg)/80 kg = 32,5 IE/dl (32,5 % af normalværdien).

I tilfælde af nedenstående blødningshændelser må faktor IX-aktiviteten ikke falde under det givne plasma-aktivitetsniveau (i % af normalværdien eller IE/dl) under episoden. Tabellen kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/ type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor IX-niveau (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<u>Hæmoragi</u> Mindre eller moderat hæmartrose, muskelblødning (undtagen iliopsoas) eller oral blødning	30-60	En enkelt dosis bør være tilstrækkelig ved de fleste blødninger. Vedligeholdelsesdosis efter 24-72 timer, hvis der er yderligere tegn på blødning.
<u>Større blødning</u> Livstruende blødninger, blødning i dybtliggende muskler, herunder iliopsoas	60-100	Gentages hver 24.-72.time i den første uge; herefter vedligeholdelsesdosis ugentligt, indtil blødningen stopper, og heling er opnået.

<u>Mindre kirurgiske indgreb</u> Inklusive ukompliceret tandudtrækning	50-80 (før og efter operationen)	En enkelt dosis kan være tilstrækkelig ved de fleste mindre kirurgiske indgreb. Om nødvendigt kan vedligeholdelsesdosis gives efter 24-72 timer, indtil blødningen stopper, og heling er opnået.
<u>Større kirurgiske indgreb</u>	60-100 (før og efter operationen)	Gentages hver 24.-72. time i den første uge; herefter vedligeholdelsesdosis 1-2 gange om ugen, indtil blødningen stopper, og heling er opnået.

Profylakse

Den sædvanlige dosis til langvarig profylakse mod blødning hos patienter med svær hæmofili B er de sædvanlige doser 35-50 IE/kg én gang om ugen.

Visse patienter, som opnår god kontrol med behandling én gang om ugen, kan behandles med op til 75 IE/kg ved et interval på 10 eller 14 dage. Hos patienter > 18 år kan det overvejes at forlænge behandlingsintervallet yderligere (se pkt. 5.1)

I visse tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere doseringsinterval eller højere doser være nødvendigt.

Efter en blødningsepisode under profylakse bør patienterne bibeholde deres profylakseregime så nøje som muligt. IDELVION bør administreres med mindst 24 timer mellem 2 doser, eller længere, hvis det vurderes velegnet for patienten.

Pædiatrisk population

Til langvarig profylakse er det anbefalede dosisregime 35-50 IE/kg én gang om ugen. Hos unge på 12 år og derover er dosisbefalingerne de samme som hos voksne (se ovenfor).

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Inhibitorer

Efter gentagen behandling med humane koagulationsfaktor IX-præparater skal patienterne monitoreres for udvikling af neutraliserende antistoffer (inhibitorer), der bør kvantificeres i Bethesda-enheder (BE) under anvendelse af relevante biologiske test.

I litteraturen er der rapporter, som viser en forbindelse mellem forekomst af faktor IX-inhibitor og allergiske reaktioner. Alle patienter, der oplever allergiske reaktioner, bør derfor undersøges for tilstedeværelsen af inhibitorer. Det skal bemærkes, at patienter med faktor IX-inhibitorer kan have øget risiko for anafylaksi ved efterfølgende eksponering for faktor IX.

Monitorering af behandling

Under behandlingsforløbet anbefales relevant bestemmelse af faktor IX-niveauet som vejledning til bestemmelse af den dosis, der skal administreres, og af doseringshyppigheden ved gentagne infusioner. Responset på faktor IX kan variere hos den enkelte patient og udvise forskellige halveringstider og forskellig genfinding. Ved dosering baseret på kropsvægt kan justering være nødvendig hos under- og overvægtige patienter. Især ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor IX-aktivitet i plasma) uundværlig.

Ved anvendelse af en *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baseret 1-trins koagulationsanalyse til bestemmelse af faktor IX-aktiviteten i patienternes blodprøver kan faktor IX-aktiviteten i plasma blive signifikant påvirket både af typen af aPTT-reagens og af den referencestandard, der bruges i analysen.

Målinger med 1-trins koagulationsanalyse ved brug af kaolinbaseret aPTT-reagens eller Actin FS aPTT-reagens vil sandsynligvis resultere i undervurdering af aktivitetsniveauet. Dette er af særlig vigtighed, når der skiftes laboratorium og/eller ændres på de reagenser, der anvendes i analysen.