

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IDELVION 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

IDELVION 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

IDELVION 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

IDELVION 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

IDELVION 3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

IDELVION 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Flasche enthält nominal 250 I.E. rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (rIX-FP), (Albutrepenonacog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 100 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

IDELVION 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Flasche enthält nominal 500 I.E. rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (rIX-FP), (Albutrepenonacog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 200 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

IDELVION 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Flasche enthält nominal 1000 I.E. rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (rIX-FP), (Albutrepenonacog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

IDELVION 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Flasche enthält nominal 2000 I.E. rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (rIX-FP), (Albutrepenonacog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

IDELVION 3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Flasche enthält nominal 3500 I.E. rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (rIX-FP), (Albutrepenonacog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 700 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des einstufigen Gerinnungstests des Europäischen Arzneibuches bestimmt. Die spezifische Aktivität von IDELVION beträgt ungefähr 54 – 85 I.E./mg Protein.

Albutrepenonacog alfa ist ein gereinigtes Protein hergestellt mittels rekombinanter DNA Technologie, generiert durch die genetische Fusion von rekombinantem Albumin mit rekombinantem Gerinnungsfaktor IX. Die genetische Fusion der cDNA von humanem Albumin mit der cDNA des humanen Gerinnungsfaktors IX ermöglicht, dass das Protein als ein einzelnes rekombinantes Protein hergestellt wird und garantiert die Produkt-Homogenität durch Vermeidung chemischer Konjugation. Der rekombinante Faktor IX-Anteil ist identisch zu der allelischen Thr 148-Variante des aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX. Die spaltbare Linker-Sequenz zwischen dem rekombinanten Faktor IX- und dem Albumin-Molekül wird aus dem endogenen „Aktivierungspeptid“ des natürlichen Faktor IX gewonnen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede rekonstituierte Durchstechflasche mit 250 I.E., 500 I.E. oder 1000 I.E. enthält 4,3 mg Natrium. Jede rekonstituierte Durchstechflasche mit 2000 I.E. oder 3500 I.E. enthält 8,6 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Blass gelbes bis weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

pH: 6,6 – 7,2

Osmolalität:

IDELVION 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
175 – 215 mOsm/kg

IDELVION 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
260 – 300 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Haemophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).

IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.

Zuvor unbehandelte Patienten (PUPs)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IDELVION bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

Therapieüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor IX-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue

gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor IX-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor IX-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor IX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Messungen mit einem einstufigen Gerinnungstest, bei dem ein auf Kaolin basiertes aPTT-Reagenz oder ein Aktin FS aPTT-Reagenz verwendet werden, resultieren voraussichtlich in einer Bestimmung zu niedriger Aktivitätsspiegeln. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Dosierung

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor IX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Menge des verabreichten Blutgerinnungsfaktors IX wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem gegenwärtigen WHO-Standard für Faktor IX-Produkte, angegeben. Die Faktor IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX-Aktivität entspricht dem Faktor IX-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor IX basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass eine I.E. Faktor IX pro kg Körpergewicht den Faktor IX-Spiegel im Plasma um einen Durchschnittswert von 1,3 I.E./dl (1,3 % des Normalwertes) bei Patienten ≥ 12 Jahren und um 1,0 I.E./dl (1,0 % des Normalwertes) bei Patienten < 12 Jahren anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht [kg] \times gewünschter Faktor IX-Anstieg [% des Normalwertes oder I.E./dl] \times { reziproke beobachtete Recovery (I.E./kg pro I.E./dl) }

Gewünschter Faktor IX-Anstieg (I.E./dl oder % des Normalwertes) = Dosis (I.E.) \times Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)/Körpergewicht (kg)

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Patienten < 12 Jahre

Für eine zunehmende Recovery von 1 I.E./dl pro 1 I.E./kg, wird die Dosis folgendermaßen berechnet:
Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) \times gewünschter Faktor IX-Anstieg (I.E./dl) \times 1 dl/kg

Beispiel

1. Erforderlich ist ein Höchstwert von 50 % des Normalwertes bei einem 20 kg Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die entsprechende Dosis wäre $20 \text{ kg} \times 50 \text{ I.E./dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ I.E.}$
2. Erwartet wird, dass aus einer IDELVION Dosis von 1000 I.E., verabreicht an einen 25 kg Patienten, ein Höchstanstieg nach der Injektion von Faktor IX von $1000 \text{ I.E./25 kg} \times 1,0 \text{ (I.E./dl pro I.E./kg)} = 40 \text{ I.E./dl}$ (40 % des Normalwertes) resultiert.

Patienten ≥ 12 Jahre

Für eine zunehmende Recovery von 1,3 I.E./dl pro 1 I.E./kg, wird die Dosis folgendermaßen

berechnet:

Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor IX-Anstieg (I.E./dl) x 0,77 dl/kg

Beispiel

3. Erforderlich ist ein Höchstwert von 50 % des Normalwertes bei einem 80 kg Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die entsprechende Dosis wäre $80 \text{ kg} \times 50 \text{ I.E./dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ I.E.}$
4. Erwartet wird, dass aus einer IDELVION Dosis von 2000 I.E., verabreicht an einen 80 kg Patienten, ein Höchstanstieg nach der Injektion von Faktor IX von $2000 \text{ I.E.} \times 1,3 \text{ (I.E./dl pro I.E./kg)} / 80 \text{ kg} = 32,5 \text{ I.E./dl}$ (32,5 % des Normalwertes) resultiert.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor IX-Aktivität während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor IX-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
<u>Blutung</u> Geringfügige oder moderate Hämarthrosen, Muskelblutungen (ausgenommen Iliopsoas) oder Blutungen in der Mundhöhle	30 – 60	Eine Einzeldosis sollte für die Mehrheit der Blutungen ausreichend sein. Erhaltungsdosis nach 24 – 72 Stunden, wenn es noch weitere Hinweise auf Blutungen gibt.
<u>Schwere Blutungen</u> Lebensbedrohliche Blutungen, tiefe Muskelblutungen eingeschlossen Iliopsoas	60 – 100	Wiederholung der Infusion alle 24 – 72 Stunden in der ersten Woche, danach eine wöchentliche Erhaltungsdosis bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.
<u>Kleinere chirurgische Eingriffe</u> Einschließlich unkomplizierter Zahnextraktion	50 – 80 (prä- und postoperativ)	Eine Einzeldosis kann für die Mehrheit der kleineren Eingriffe ausreichend sein. Wenn nötig, kann eine Erhaltungsdosis nach 24 – 72 Stunden verabreicht werden bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.
<u>Größere Eingriffe</u>	60 – 100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 24 – 72 Stunden in der ersten Woche, danach eine Erhaltungsdosis ein- bis zweimal die Woche bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich.

Manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Bei Patienten >18 Jahren kann eine weitere Verlängerung des Behandlungsintervalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosisintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Nach einer Blutung während der Prophylaxe, sollten Patienten ihr Prophylaxeschema so genau wie

möglich aufrechterhalten. Zwei Dosen IDELVION sollten in einem Abstand von mindestens 24 Stunden verabreicht werden. Der Abstand kann aber auch ausgedehnt werden, wenn es für den Patienten angemessen erscheint.

Kinder und Jugendliche

Zur Langzeitprophylaxe liegt die empfohlene Dosierung bei 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2). Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten dieselben Dosisempfehlungen wie für Erwachsene (siehe oben).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Das rekonstituierte Produkt sollte mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 5 ml/min, langsam intravenös injiziert/infundiert werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion auf Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von IDELVION möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterprotein. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie.

Im Falle eines Schocks sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Inhibitoren

Nach wiederholter Behandlung mit humanem Blutgerinnungsfaktor IX sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten. Während der Faktorersatztherapie mit IDELVION wurde bei der Behandlung von Hämophilie B über die Bildung eines Inhibitors gegen Faktor IX berichtet.

In der Literatur finden sich Berichte über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen. Daher sollen Patienten mit allergischen Reaktionen auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter Faktor IX-Behandlung aufweisen können.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor IX-Produkte sollte die initiale Gabe von

Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

Thromboembolie

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung von Faktor IX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, nach Operationen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko für thrombotischer Ereignisse oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung auf Frühzeichen thrombotischer Koagulopathie bzw. Verbrauchskoagulopathie mittels geeigneter biologischer Tests erfolgen. In jedem der genannten Fälle soll der Nutzen einer Therapie mit IDELVION gegen das Risiko dieser Komplikationen abgewogen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, kann eine Substitutionstherapie mit Faktor IX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Ältere Menschen

An klinischen Studien mit IDELVION nahmen keine Patienten ab 65 Jahren teil. Es ist nicht bekannt, ob ihre Reaktionen von denen jüngerer Patienten abweichen.

Immuntoleranz-Induktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Nutzung von IDELVION zur Immuntoleranz-Induktion wurde nicht untersucht.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 8,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,4% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g für einen Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor IX (rDNA) Produkten vom Menschen mit anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor IX durchgeführt. Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Daher sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Faktor IX auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IDELVION hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z.B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektions-/Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerzen, quaddelartiger Hautausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Zittern, Erbrechen oder Stridor) wurden selten bei Patienten beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (inklusive Schock) entwickeln. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor IX-Hemmkörpern auf (s. auch Abschnitt 4.4). Es wurde über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranz-Induktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor IX-Hemmkörpern und bekannter allergischer Reaktion berichtet.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit verwandten Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Wenn solche Hemmkörper auftreten, kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

In einer laufenden klinischen Studie mit zuvor unbehandelten Patienten wurde über die Entwicklung von Inhibitoren berichtet. Nach Markteinführung von IDELVION wurde bei zuvor behandelten Patienten eine Inhibitorentwicklung beobachtet.

Es besteht ein potentielles Risiko thromboembolischer Ereignisse nach Anwendung von Faktor IX-Produkten, wobei das Risiko bei weniger gut gereinigten Präparaten höher ist. Die Anwendung von weniger gut gereinigten Faktor IX-Produkten wurde mit Fällen von Myokardinfarkt, Verbrauchskoagulopathie, venöser Thrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Bei Anwendung von hochgereinigten Faktor IX-Produkten wurden solche Nebenwirkungen nur selten beobachtet.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term-Level). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien gemeldet und / oder im Rahmen der Anwendung nach Zulassung identifiziert wurden.

Die Häufigkeiten wurden gemäß der nachfolgenden Konventionen bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	FIX Inhibition / Inhibitorentwicklung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des	Kopfschmerzen	Häufig

Nervensystems	Schwindel	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nesselsucht	Gelegentlich
	Ekzem	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ein bisher unbehandelter Patient (PUP) aus der laufenden klinischen Studie entwickelte einen hohen Inhibitortiter gegen Faktor IX. Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über das Vorkommen von Inhibitoren bei PUPs zur Verfügung stellen zu können.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit IDELVION berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor IX, ATC-Code: B02B D04.

Wirkmechanismus

Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von etwa 68.000 Dalton. Es ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor und wird in der Leber synthetisiert. Faktor IX wird durch Faktor XIa im intrinsischen Gerinnungsweg und durch den Faktor VII / Gewebefaktor-Komplex im extrinsischen Weg aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert in Kombination mit aktiviertem Faktor VIII Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel wird gebildet. Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische Erbkrankheit der Blutgerinnung aufgrund eines erniedrigtem Faktor-IX-Spiegels und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines unfallbedingten oder chirurgischen Traumas. Durch die Ersatztherapie werden die Plasmaspiegel von Faktor IX erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und eine Korrektur der Blutungstendenzen ermöglicht werden.

Zu beachten ist, dass die ABR (annualisierte Blutungsrate) zwischen den verschiedenen Faktorkonzentraten und den verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor IX. Eine Verlängerung der Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa und eine verbesserte systemische Verfügbarkeit (siehe Abschnitt 5.2) werden durch eine Fusion mit rekombinantem Albumin erreicht. Albumin ist ein natürliches, inertes Trägerprotein im Plasma mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Tagen. Albutrepenonacog alfa bleibt bis zur Aktivierung des Faktor IX im Blutkreislauf intakt. Bei Aktivierung wird Albumin abgespalten und gibt den aktivierten Faktor IX (FIXa) frei, sobald er für die Gerinnung benötigt wird.

Allgemeine Informationen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit

Eine Phase 1/2 Studie evaluierte die Wirksamkeit der Behandlung und der Vorbeugung von Blutungen durch rIX-FP bei 17 Probanden (13 – 46 Jahre alt). 13 Personen im Prophylaxe-Arm erhielten eine wöchentliche Prophylaxe mit IDELVION für etwa 11 Monate. 4 Personen im Arm mit Bedarfsbehandlungen bekamen IDELVION nach dem Auftreten einer Blutung. Alle 85 Blutungen wurden erfolgreich mit 1 oder 2 Dosen IDELVION behandelt.

Die Wirksamkeit von IDELVION wurde im unkontrollierten Teil einer offenen Phase 2/3 Studie, mit insgesamt 63 männlichen, bereits behandelten Patienten (PTPs) im Alter zwischen 12 und 61 Jahren, evaluiert. Die Patienten bekamen IDELVION entweder zur Prophylaxe in 7-, 10- und/oder 14-Tage Intervallen und/oder nach Bedarf zur Behandlung von Blutungsereignissen. Alle Probanden hatten schwere (FIX Spiegel < 1%) oder mittelschwere (FIX Spiegel ≤ 2%) Hämophilie B. 40 PTPs erhielten IDELVION zur Prophylaxe.

Patienten die eine Prophylaxe erhielten, starteten mit einer Dosierung von 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich. Ein Teil der Patienten wechselte zu verlängerten Behandlungsintervallen (alle 10 oder 14 Tage) mit einer empfohlenen Dosis von 75 I.E./kg und individuellen Anpassungen. 21 PTPs verblieben für eine zusätzliche Behandlungsdauer von 98 bis 575 (Median 386) Tagen auf dem verlängerten 14-tägigen Prophylaxeintervall. Von diesen Patienten hatten 8 (38%) mindestens eine Blutung während der 14-tägigen Prophylaxe, während sie keine Blutungsereignisse bei einmal wöchentlicher Prophylaxe aufwiesen. Die mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) bei 7-tägiger Prophylaxe mit IDELVION war für alle Blutungen 0,0 (Spannweite 0-6) und bei 14-tägiger Prophylaxe 1,08 (Spannweite 0-9,1).

In einer offenen Verlängerungsstudie wurde die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der routinemäßigen Prophylaxebehandlung über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren bestätigt. In dieser Studie erhielten insgesamt 59 PTPs ≥12 Jahren (54 Erwachsene und 5 Jugendliche) IDELVION entweder zur Prophylaxe und / oder zur bedarfsgerechten Behandlung von Blutungen.

Patienten, die eine prophylaktische Behandlung erhielten, setzten fort oder begannen einmal wöchentlich mit 35-50 IE / kg. Eine Untergruppe von Patienten wechselte zu verlängerten Behandlungsintervallen (alle 10, 14 oder 21 Tage) mit einer empfohlenen Dosis von 75 I.E. / kg (10 oder 14 Tage) oder 100 I.E. / kg (21 Tage). Am Ende der Studie befanden sich 14 PTPs (24%) im 7-Tage-Prophylaxeintervall, und insgesamt 11 (19%), 25 (42%) und 9 (15%) PTPs blieben im verlängerten Prophylaxeintervall von 10, 14 bzw. 21 Tagen. Während der Studie wechselten 2 PTPs (18%) im 21-Tage-Regime aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen zu einem anderen Dosierungsintervall. Die geschätzten medianen annualisierten Blutungsraten (ABRs) bei 7-, 14- und 21-tägiger Prophylaxe mit IDELVION für alle Blutungen betragen 1,3 (Bereich 0-8), 0,9 (Bereich 0-13) bzw. 0,3 (Bereich 0-5).

Derzeit verfügbare Informationen unterstützen die Verlängerung des Behandlungsintervalls für manche Patienten, obgleich dies möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich zum einmal wöchentlichen Therapieschema verbunden sein könnte.

Prophylaxe und Kontrolle von Blutungen bei PTPs unter 12 Jahren

Die Wirksamkeit von IDELVION wurde in einer Phase 3 Studie untersucht, in der insgesamt 27 männliche PTPs im Alter zwischen 1 und 10 Jahren (Medianwert 6,0 Jahre), darunter 12 Patienten unter 6 Jahren, IDELVION zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen erhielten. Alle 27 Teilnehmer bekamen eine wöchentliche Prophylaxe-Behandlung mit IDELVION für eine durchschnittliche Studienzeit von 13,1 Monaten (9, 18 Monate).

Von den 106 Blutungsereignissen, wurde die Mehrzahl (94, 88,7%) mit einer einmaligen Injektion behandelt. 103 Blutungsereignisse (97,2%) wurden mit 1-2 Injektionen behandelt. Die hämostatische Wirksamkeit bei Stillstand der Blutung wurde bei 96% aller behandelten Blutungsereignisse als hervorragend oder gut eingestuft.

In einer offenen Verlängerungsstudie wurde die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit einer routinemäßigen Prophylaxebehandlung über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren bestätigt. In der Studie erhielten insgesamt 24 PTPs <12 Jahre IDELVION entweder zur Prophylaxe und / oder zur bedarfsgerechten Behandlung von Blutungen. Patienten, die eine prophylaktische Behandlung erhielten, erhielten einmal wöchentlich 35-50 I.E. / kg. Eine Untergruppe von Patienten wechselte zu verlängerten Behandlungsintervallen (alle 10 oder 14 Tage) mit einer empfohlenen Dosis von 75 I.E. / kg. Am Ende der Studie befanden sich 17 PTPs (71%) im 7-Tage-Prophylaxeintervall, und insgesamt 3 (12%) und 4 (17%) PTPs blieben im verlängerten Prophylaxeintervall von 10 bzw. 14 Tagen. Während der Studie wechselten 4 PTPs (50%) im 14-Tage-Regime aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen zu einem anderen Dosierungsintervall. Die geschätzten medianen annualisierten Blutungsraten (ABRs) für die 7- und 14-Tage-Prophylaxe mit IDELVION für alle Blutungen betragen 2,0 (Bereich 0-14) bzw. 5,6 (Bereich 0-8).

Perioperative Versorgung

Die Sicherheit und Wirksamkeit in perioperativen Situationen wurde in zwei pivotalen Phase 3 und der laufenden, verlängerten Studie untersucht. Die Per-Protokoll-Wirksamkeitsanalyse umfasst 30 operative Eingriffe an 21 Patienten zwischen 5 und 58 Jahren und zwar größere oder kleinere chirurgische oder dentale Eingriffe oder andere invasive Verfahren. Die Dosierung wurde basierend auf der PK des Patienten und dem klinischen Ansprechen auf die Behandlung individualisiert. In 96,7% (n = 29) der Operationen wurde ein einzelner präoperativer Bolus im Bereich von 14 bis 163 I.E. / kg verwendet. Die hämostatische Wirksamkeit wurde in allen bewerteten Verfahren als ausgezeichnet oder gut bewertet. Während der 14-tägigen postoperativen Periode erhielten die Patienten zwischen 0 und 11 Infusionen und Gesamtdosen im Bereich von 0 bis 444 I.E. / kg.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IDELVION eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit zuvor unbehandelten Patienten in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Die Pharmakokinetik (PK) von IDELVION wurden nach einer intravenösen Injektion einer Einzeldosis von 25, 50 und 75 I.E./kg erhoben. Die PK Parameter nach einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg IDELVION (siehe folgende Tabelle) basieren auf einer Plasmafaktor IX-Aktivität die mit einem einstufigen Gerinnungstest gemessen wurde. Der Mittelwert der Faktor IX-Aktivität an Tag 7 und Tag 14 war 13,76 % beziehungsweise 6,10 % nach einer Einzeldosis von 50 I.E./kg IDELVION.

Wiederholte PK Messungen für bis zu 30 Wochen zeigten ein stabiles pharmakokinetisches Profil und eine gleichbleibende inkrementelle Recovery über den gesamten Zeitraum. In klinischen Studien wurde während der Prophylaxe eine Blutungskontrolle mit Talspiegeln von 5-10% angestrebt. PK Simulationen zeigen, dass die Zeit bis zum Erreichen von 5% der Plasma FIX-Aktivität nach einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg IDELVION für Erwachsene bei 12,5 Tagen liegt.

Pharmakokinetische Parameter für Patienten mit schwerer Hämophilie (Mittelwert (min, max)) nach einer Einzelinjektion von IDELVION bei Erwachsenen

PK Parameter	50 I.E./kg (N=22)
IR ^a (I.E./dl)/(I.E./kg)	1,18 (0,86; 1,86)
C _{max} ^a (I.E./dl)	62,7 (40,5; 87,0)
AUC _{0-inf} (h*I.E./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 = Baseline korrigiert

IR = inkrementelle Recovery; C_{max} = max. Plasmakonzentration; AUC = Fläche unter der Faktor IX-Aktivität Zeit-Kurve; CL = an das Körpergewicht angepasste Clearance; Elimination t_{1/2} = Eliminationshalbwertszeit

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Parameter von IDELVION wurden bei Heranwachsenden (12 bis <18 Jahre) und Säuglingen und Kindern (1 bis <12 Jahre) nach einer intravenösen Injektion einer Einzeldosis von 50 I.E./kg erhoben. Die PK Parameter (siehe folgende Tabelle) wurden, basierend auf der Plasmafaktor IX-Aktivität, die mit einem einstufigen Gerinnungstest über die Zeit gemessen wurde, berechnet.

Vergleich der pharmakokinetischen Parameter von IDELVION bei Kindern (Median (min, max)) nach einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg IDELVION

PK Parameter	1 bis <6 Jahre (N=12)	6 bis <12 Jahre (N=15)	12 bis <18 Jahre (N=5)
IR ^a (I.E./dl)/(I.E./kg)	0,968 (0,660; 1,280)	1,07 (0,70; 1,47)	1,11 (0,84; 1,61)
C _{max} ^a (I.E./dl)	48,2 (33,0; 64,0)	50,5 (34,9; 73,6)	55,3 (40,5; 80,3)
AUC _{0-inf} (h*I.E./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 = Baseline korrigiert

IR = inkrementelle Recovery; C_{max} = max. Plasmakonzentration; AUC = Fläche unter der Faktor IX-Aktivität Zeit-Kurve; CL = an das Körpergewicht angepasste Clearance; Elimination t_{1/2} = Eliminationshalbwertszeit

In klinischen Studien wurde während der Prophylaxe eine Blutungskontrolle mit Talspiegeln von 5-10% angestrebt. PK Simulationen zeigen, dass die Zeit bis zum Erreichen von 5% der Plasma FIX-Aktivität nach einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg IDELVION, bei 7 Tagen für Kinder von 1-<6 Jahren, 9 Tagen für Kinder von 6- <12 Jahre und 11 Tagen für Jugendliche von 12- <18 Jahre liegt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität von Einzeldosen oder wiederholten Gaben, Genotoxizität, Thrombogenität und lokalen Verträglichkeit zeigen keine spezielle Gefährdung für Menschen.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumcitrat

Polysorbat 80

Mannitol

Saccharose

Salzsäure (zur pH Einstellung)

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Nur die mitgelieferten Anwendungssets sollten verwendet werden, da sonst Behandlungsfehler als Folge der Anhaftung von humanem Blutgerinnungsfaktor IX an der inneren Oberfläche einiger Injektionsbestecke auftreten können.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E.: 36 Monate

3500 I.E.: 30 Monate

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität für 8 Stunden bei Raumtemperatur (2-25 °C) gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren. In der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

IDELVION 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (250 I.E) in einer 6 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

IDELVION 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (500 I.E) in einer 6 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

IDELVION 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (1000 I.E) in einer 6 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

IDELVION 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (2000 I.E) in einer 10 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

IDELVION 3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (3500 I.E) in einer 10 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

Packungsgrößen

Jede Packung enthält:

IDELVION 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver

1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (5 ml)

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

IDELVION 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver

1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (5 ml)

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

IDELVION 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

- 1 Durchstechflasche mit Pulver
- 1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20
- Eine innere Faltschachtel enthält:
 - 1 Einmalspritze (5 ml)
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 2 Alkoholtupfer
 - 1 unsteriles Pflaster

IDELVION 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

- 1 Durchstechflasche mit Pulver
- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20
- Eine innere Faltschachtel enthält:
 - 1 Einmalspritze (10 ml)
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 2 Alkoholtupfer
 - 1 unsteriles Pflaster

IDELVION 3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

- 1 Durchstechflasche mit Pulver
- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20
- Eine innere Faltschachtel enthält:
 - 1 Einmalspritze (10 ml)
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 2 Alkoholtupfer
 - 1 unsteriles Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

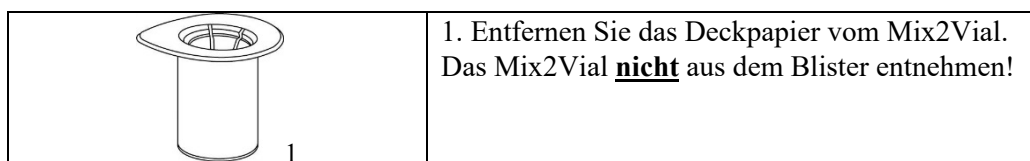
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung



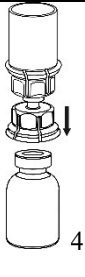
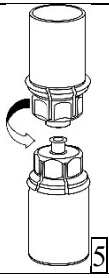

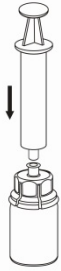
Allgemeine Hinweise

- Die rekonstituierte Lösung sollte klar oder leicht opaleszent, gelb bis farblos sein. Das rekonstituierte Produkt sollte nach der Filtration/Entnahme (siehe unten) vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden.
- Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trübe ist oder Ablagerungen aufweist.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

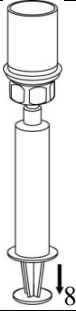

Zubereitung

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur (unter 25 °C). Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.



 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Die Pulverflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Produktflasche einstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Mit der einen Hand die Pulverseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Produktflasche injiziert.</p>

Aufziehen der Lösung und Anwendung

	<p>8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.</p>
	<p>9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.</p>

Sorgfältig darauf achten, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt, da ein Risiko besteht, dass das Blut in der Spritze gerinnt und dadurch dem Patienten Fibringerinnsel verabreicht werden.

Die rekonstituierte IDELVION Lösung darf nicht verdünnt werden.

Die rekonstituierte Lösung langsam intravenös verabreichen. Die Lösung sollte in einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit von max. 5 ml/min verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANNEX III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
FALTSCHACHTEL 250 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IDELVION 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa (Rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

2. WIRKSTOFF (E)

Albutrepenonacog alfa 250 I.E. (100 I.E./ml nach Rekonstitution)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Mannitol, Saccharose, HCl
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 250 I.E. Albutrepenonacog alfa
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.
Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1095/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

IDELVION 250 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
FLASCHE MIT PULVER 250 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

IDELVION 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL 2,5 ML**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
FALTSCHACHTEL 500 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IDELVION 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa (Rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

2. WIRKSTOFF (E)

Albutrepenonacog alfa 500 I.E. (200 I.E./ml nach Rekonstitution)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Mannitol, Saccharose, HCl
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 500 I.E. Albutrepenonacog alfa
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.
Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1095/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

IDELVION 500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
FLASCHE MIT PULVER 500 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

IDELVION 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL 2,5 ML**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
FALTSCHACHTEL 1000 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IDELVION 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa (Rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

2. WIRKSTOFF (E)

Albutrepenonacog alfa 1000 I.E. (400 I.E./ml nach Rekonstitution)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Mannitol, Saccharose, HCl
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 1000 I.E. Albutrepenonacog alfa
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.
Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/ 1/16/1095/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

IDELVION 1000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
FLASCHE MIT PULVER 1000 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

IDELVION 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL 2,5 ML**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
FALTSCHACHTEL 2000 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IDELVION 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa (Rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

2. WIRKSTOFF (E)

Albutrepenonacog alfa 2000 I.E. (400 I.E./ml nach Rekonstitution)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Mannitol, Saccharose, HCl
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 2000 I.E Albutrepenonacog alfa
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.
Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1095/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

IDELVION 2000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
FLASCHE MIT PULVER 2000 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

IDELVION 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL 5 ML**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
FALTSCHACHTEL 3500 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IDELVION 3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa (Rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

2. WIRKSTOFF (E)

Albutrepenonacog alfa 3500 I.E. (700 I.E./ml nach Rekonstitution)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Mannitol, Saccharose, HCl
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 3500 I.E Albutrepenonacog alfa
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.
Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1095/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

IDELVION 3500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
FLASCHE MIT PULVER 3500 I.E.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

IDELVION 3500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Albutrepenonacog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL 5 ML**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN FALTSCHACHTEL SET ZUR ANWENDUNG (INNERE PACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Set zur Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

CSL Behring

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

IDELVION 250 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
IDELVION 500 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
IDELVION 1000 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
IDELVION 2000 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
IDELVION 3500 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Albutrepenonacog alfa (Rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist IDELVION und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IDELVION beachten?
3. Wie ist IDELVION anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IDELVION aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IDELVION und wofür wird es angewendet?

Was ist IDELVION?

IDELVION ist ein Hämophilie-Arzneimittel, das einen natürlichen Gerinnungsfaktor IX ersetzt. Der Wirkstoff von IDELVION ist Albutrepenonacog alfa (rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (rIX-FP)).

Faktor IX ist an der Blutgerinnung beteiligt. Patienten mit Hämophilie B haben einen Mangel an diesem Faktor, was bedeutet, dass ihr Blut nicht so schnell gerinnen kann wie es sollte, und dadurch ein erhöhtes Risiko für Blutungen besteht. IDELVION funktioniert durch den Ersatz von Faktor IX bei Hämophilie B Patienten, so dass ihr Blut gerinnen kann.

Wofür wird IDELVION angewendet?

IDELVION wird bei Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (auch angeborener Faktor IX-Mangel oder Christmas Krankheit genannt) angewendet, um Blutungen, die durch den Mangel an Faktor IX entstehen, zu verhindern oder zu stillen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IDELVION beachten?

IDELVION darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen die Substanz (Albutrepenonacog alfa) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es wird dringend empfohlen, jedes Mal, wenn Sie IDELVION erhalten, den Namen und die Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um die verwendeten Chargen zurückverfolgen zu können.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie IDELVION anwenden.

- Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterprotein (siehe auch „IDELVION darf nicht angewendet werden“). **Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Sie die Anwendung des Medikaments sofort beenden und ihren Arzt oder das zuständige Behandlungszentrum aufsuchen.** Ihr Arzt sollte Sie über **Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen** informieren. Diese beinhalten quaddelartigen Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, niedrigen Blutdruck (Hypotonie) und Anaphylaxie (eine schwerwiegende allergische Reaktion, die schwere Atembeschwerden oder Schwindel verursacht).
- Wegen der Möglichkeit einer allergischen Reaktion mit Faktor IX, sollte die initiale Anwendung von IDELVION nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, damit gegebenenfalls eine geeignete medizinische Versorgung von allergischen Reaktionen sichergestellt ist.
- Die Entwicklung von **Hemmkörpern** (neutralisierende Antikörper) ist eine bekannte Komplikation, von der berichtet wurde, dass sie während der Behandlung mit IDELVION auftreten kann. Die Inhibitoren verhindern eine wirksame Therapie. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Ihre Blutung mit IDELVION nicht kontrolliert werden kann. Sie sollten regelmäßig auf die Entwicklung von Hemmkörpern überwacht werden.
- Wenn Sie an einer Leber- oder Herzkrankheit leiden oder kürzlich einen größeren chirurgischen Eingriff hatten, informieren Sie Ihren Arzt darüber, weil dann ein erhöhtes Blutgerinnungsrisiko besteht.
- Falls Sie einen zentralvenösen Katheter (ZVK zur Injektion von IDELVION) benötigen, sollte das Risiko für Komplikationen beachtet werden. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von IDELVION zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- IDELVION sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IDELVION hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

IDELVION enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 8,6 mg Natrium (Hauptbestandteil des Koch- / Speisesalzes) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,4% der empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme für einen Erwachsenen.

3. Wie ist IDELVION anzuwenden?

Ihre Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen hat.
Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau so ein, wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird die Dosis von IDELVION bestimmen, die Sie benötigen. Die benötigte Menge an IDELVION sowie die Behandlungsdauer hängen ab von:

- dem Schweregrad Ihrer Erkrankung
- der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung
- Ihrem Gesundheitszustand und Ihrem Ansprechen auf die Behandlung
- Ihrem Körpergewicht

IDELVION wird als Injektion in eine Vene (intravenös, IV) nach Rekonstitution des Pulvers mit dem beigefügten Lösungsmittel durch Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester verabreicht. Nach ausreichender Schulung ist es auch Ihnen oder einer anderen Person möglich, IDELVION als IV-Injektion zu verabreichen.

Wenn Sie eine größere Menge von IDELVION angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie sich mehr IDELVION verabreicht haben als Ihr Arzt empfohlen hat.

Wenn Sie die Anwendung von IDELVION abbrechen

Beenden Sie die Anwendung von IDELVION nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Zubereitung und Verabreichung

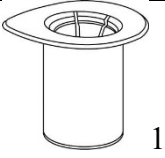
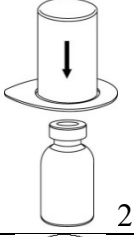

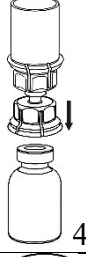
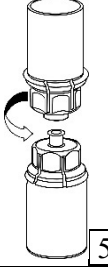

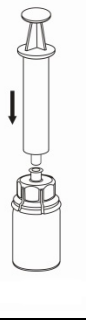
Allgemeine Hinweise

- Das Pulver muss mit dem Lösungsmittel gemischt und aus der Flasche aufgezogen werden. Dabei muss das Arzneimittel steril (keimfrei) gehalten werden. Ihr Arzt wird Ihnen zeigen, wie Sie die Lösung vorbereiten und wie Sie die Lösung korrekt aus der Durchstechflasche entnehmen.
- IDELVION darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln, außer den unter Abschnitt 6 aufgeführten Lösungsmitteln, gemischt werden.
- Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, gelb bis farblos sein, d.h. sie kann leicht schillern, wenn sie gegen das Licht gehalten wird, darf aber keine deutlich sichtbaren Partikel enthalten. Die Lösung sollte nach der Filtration oder dem Aufziehen in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung visuell überprüft werden. Lösungen, die trübe sind oder Niederschläge oder Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.
- Nicht gebrauchtes Produkt und Abfallmaterial sollte fachgerecht, gemäß den lokalen Anforderungen und den Anweisungen Ihres Arztes, entsorgt werden.

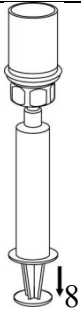

Zubereitung

Erwärmen Sie das IDELVION Pulver und das Lösungsmittel auf Raum- oder Körpertemperatur ohne die Flaschen zu öffnen. Lassen Sie dazu die beiden Flaschen entweder ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen oder halten Sie sie ein paar Minuten in Ihren Händen.
Setzen Sie die Flaschen NICHT direkter Hitze aus. Die Flaschen sollen nicht über Körpertemperatur (37°C) erwärmt werden.

Entfernen Sie dann vorsichtig die Plastikabdeckungen der Flaschen. Wischen Sie die freiliegenden Teile der Stopfen mit je einem Alkoholtupfer ab und lassen Sie diese trocknen, bevor Sie die Mix2Vial Packung (enthält das Filter Transfer Set) öffnen. Befolgen Sie dann die nachstehenden Anweisungen.

	<p>1. Entfernen Sie das Deckpapier vom Mix2Vial. Das Mix2Vial nicht aus dem Blister entnehmen!</p>
	<p>2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken.</p>
	<p>3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.</p>
	<p>4. Die Pulverflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Produktflasche einstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.</p>
	<p>5. Mit der einen Hand die Pulverseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.</p>
	<p>6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.</p>
	<p>7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Produktflasche injiziert.</p>

Aufziehen der Lösung und Verabreichung

	<p>8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.</p>
	<p>9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.</p>

Verwenden Sie das beiliegende Venenpunktionsbesteck, führen Sie die Nadel in eine Vene ein. Lassen Sie das Blut bis zum Ende des Schlauchs fließen. Befestigen Sie die Spritze an dem Luer-Ende des Venenpunktionsbestecks. **Injizieren Sie die Lösung langsam in die Vene (mit einer für Sie angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 5 ml/min)** entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes. Achten Sie sorgfältig darauf, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt.

Beobachten Sie sich auf jegliche sofort eintretende Überempfindlichkeitsreaktion. Wenn eine Nebenwirkung auftritt, die mit der Verabreichung von IDELVION in Zusammenhang gebracht werden könnte, müssen Sie die Injektion/Infusion abbrechen (siehe auch Abschnitte 2 und 4).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt,

- wenn Sie Symptome einer allergischen Reaktion bemerken (siehe unten)
- wenn Sie bemerken, dass das Arzneimittel nicht mehr richtig wirkt

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Faktor IX-Arzneimitteln beobachtet:

- Allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen sind möglich (gelegentlich) und können die folgenden Symptome einschließen:
Nesselsucht, Hautausschlag am ganzen Körper (generalisierte Urtikaria), Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, niedriger Blutdruck (Hypotonie) und Anaphylaxie (eine schwerwiegende Reaktion, die schwere Atembeschwerden oder Schwindel verursacht). Falls dies passiert, beenden Sie die Anwendung des Arzneimittels sofort und informieren Sie Ihren Arzt.
- Hemmkörper: das Arzneimittel zeigt nicht die angemessene Wirksamkeit (andauernde Blutung). Sie können Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) gegen Faktor IX entwickeln (Häufigkeit nicht bekannt). In diesem Fall wirkt Faktor IX nicht mehr angemessen. Falls dies passiert, beenden Sie die Anwendung des Arzneimittels sofort und informieren Sie Ihren Arzt.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufig im Zusammenhang mit IDELVION beobachtet (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Schwindel

Die folgenden Nebenwirkungen traten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen):

- Nesselsucht
- Hautausschlag

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es wird erwartet, dass die Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IDELVION aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Nicht über 25°C lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Flasche in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Das gelöste Produkt sollte möglichst sofort verbraucht werden.
- Falls das gelöste Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen vor Anwendung beim Anwender.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IDELVION enthält

Der Wirkstoff ist:

250 I.E. pro Durchstechflasche, nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 100 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

500 I.E. pro Durchstechflasche, nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 200 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

1000 I.E. pro Durchstechflasche, nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

2000 I.E. pro Durchstechflasche, nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

3500 I.E. pro Durchstechflasche, nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 700 I.E./ml Albutrepenonacog alfa.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumcitrat, Polysorbat 80, Mannitol, Saccharose und Salzsäure (zur pH Einstellung)

Siehe den letzten Absatz im Abschnitt 2.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie IDELVION aussieht und Inhalt der Packung

IDELVION ist ein blass gelbes bis weißes Pulver und wird mit Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel geliefert.

Die zubereitete Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, gelb bis farblos sein, d.h. sie kann leicht schillern, wenn sie gegen das Licht gehalten wird. Sie darf jedoch keine deutlich sichtbaren Partikel enthalten.

Packungsgrößen

Eine Packung mit 250, 500 oder 1000 I.E. enthält:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver
- 1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

- 1 Einmalspritze (5 ml)
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 unsteriles Pflaster

Eine Packung mit 2000 I.E. oder 3500 I.E. enthält:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver
- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

- 1 Einmalspritze (10 ml)
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 unsteriles Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Ей енд Ди Фарма България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

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

Danmark

CSL Behring AB

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

CSL Behring Sp.z o.o.
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

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

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

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor IX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Menge des verabreichten Blutgerinnungsfaktors IX wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem gegenwärtigen WHO-Standard für Faktor IX-Produkte angegeben. Die Faktor IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX-Aktivität entspricht dem Faktor IX-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor IX basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass eine I.E. Faktor IX pro kg Körpergewicht den Faktor IX-Spiegel im Plasma um einen Durchschnittswert von 1,3 I.E./dl (1,3 % des Normalwertes) bei Patienten ≥ 12 Jahren und um 1,0 I.E./dl (1,0 % des Normalwertes) bei Patienten < 12 Jahren anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht [kg] \times gewünschter Faktor IX-Anstieg [% des Normalwertes oder I.E./dl] \times { reziproke beobachtete Recovery (I.E./kg pro I.E./dl) }

Gewünschter Faktor IX-Anstieg (I.E./dl oder % des Normalwertes) = Dosis (I.E.) \times Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)/Körpergewicht (kg)

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Patienten < 12 Jahre

Für eine zunehmende Recovery von 1 I.E./dl pro 1 I.E./kg, wird die Dosis folgendermaßen berechnet:
Erforderliche Einheit (I.E.) = Körpergewicht (kg) \times gewünschter Faktor IX-Anstieg (I.E./dl) \times 1 dl/kg

Beispiel

1. Erforderlich ist ein Höchstwert von 50 % des Normalwertes bei einem 20 kg Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die entsprechende Dosis wäre $20 \text{ kg} \times 50 \text{ I.E./dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ I.E.}$
2. Erwartet wird, dass aus einer IDELVION Dosis von 1000 I.E., verabreicht an einen 25 kg Patienten, ein Höchstanstieg nach der Injektion von Faktor IX von $1000 \text{ I.E./25kg} \times 1,0 \text{ (I.E./dl pro I.E./kg)} = 40 \text{ I.E./dl}$ (40 % des Normalwertes) resultiert.

Patienten ≥ 12 Jahre

Für eine zunehmende Recovery von 1,3 I.E./dl pro 1 I.E./kg, wird die Dosis folgendermaßen berechnet:

Erforderliche Einheit (I.E.) = Körpergewicht (kg) \times gewünschter Faktor IX-Anstieg (I.E./dl) \times 0,77 dl/kg

Beispiel

3. Erforderlich ist ein Höchstwert von 50 % des Normalwertes bei einem 80 kg Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die entsprechende Dosis wäre $80 \text{ kg} \times 50 \text{ I.E./dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ I.E.}$
4. Erwartet wird, dass aus einer IDELVION Dosis von 2000 I.E., verabreicht an einen 80 kg Patienten, ein Höchstanstieg nach der Injektion von Faktor IX von $2000 \text{ I.E.} \times 1,3 \text{ (I.E./dl pro I.E./kg)}/80 \text{ kg} = 32,5 \text{ I.E./dl}$ (32,5 % des Normalwertes) resultiert.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor IX-Aktivität während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor IX-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
<u>Blutung</u> Geringfügige oder moderate Hämarthrosen, Muskelblutungen (ausgenommen Iliopsoas) oder Blutungen in der Mundhöhle	30 – 60	Eine Einzeldosis sollte für die Mehrheit der Blutungen ausreichend sein. Erhaltungsdosis nach 24 – 72 Stunden, wenn es noch weitere Hinweise auf Blutungen gibt.
<u>Schwere Blutungen</u> Lebensbedrohliche Blutungen, tiefe Muskelblutungen eingeschlossen Iliopsoas	60 – 100	Wiederholung der Infusion alle 24 – 72 Stunden in der ersten Woche, danach eine wöchentliche Erhaltungsdosis bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.
<u>Kleinere chirurgische Eingriffe</u> Einschließlich unkomplizierter Zahnextraktion	50 – 80 (prä- und postoperativ)	Eine Einzeldosis kann für die Mehrheit der kleineren Eingriffe ausreichend sein. Wenn nötig, kann eine Erhaltungsdosis nach 24 – 72 Stunden verabreicht werden bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.
<u>Größere Eingriffe</u>	60 – 100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 24 – 72 Stunden in der ersten Woche, danach eine Erhaltungsdosis ein- bis zweimal die Woche bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich.

Manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Bei Patienten >18 Jahre kann eine weitere Verlängerung des Behandlungsintervalls in Betracht gezogen werden.

In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosisintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Nach einer Blutung während der Prophylaxe, sollten Patienten ihr Prophylaxeschema so genau wie möglich aufrechterhalten. Zwei Dosen IDELVION sollten in einem Abstand von mindestens 24 Stunden verabreicht werden. Der Abstand kann aber auch ausgedehnt werden, wenn es für den Patienten angemessen erscheint.

Kinder und Jugendliche

Zur Langzeitprophylaxe liegt die empfohlene Dosierung bei 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich. Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten dieselben Dosisempfehlungen wie für Erwachsene (siehe oben).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Inhibitoren

Nach wiederholter Behandlung mit humanem Blutgerinnungsfaktor IX sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung

geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten.

In der Literatur finden sich Berichte über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen. Daher sollen Patienten mit allergischen Reaktionen auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter Faktor IX-Behandlung aufweisen können.

Therapieüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor IX-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor IX-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor IX-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor IX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Messungen mit einem einstufigen Gerinnungstest, bei dem ein auf Kaolin basiertes aPTT-Reagenz oder ein Aktin FS aPTT-Reagenz verwendet werden, resultieren voraussichtlich in einer Bestimmung zu niedriger Aktivitätsspiegel. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.