

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IDELVION 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

IDELVION 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

IDELVION 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

IDELVION 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

IDELVION 3500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### IDELVION 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 IE recombinant fusie-eiwit waarin stollingsfactor IX gekoppeld is aan albumine (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Na reconstitutie met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 100 IE/ml albutrepenonacog alfa.

### IDELVION 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 IE recombinant fusie-eiwit waarin stollingsfactor IX gekoppeld is aan albumine (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Na reconstitutie met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 200 IE/ml albutrepenonacog alfa.

### IDELVION 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1.000 IE recombinant fusie-eiwit waarin stollingsfactor IX gekoppeld is aan albumine (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Na reconstitutie met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 400 IE/ml albutrepenonacog alfa.

### IDELVION 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2.000 IE recombinant fusie-eiwit waarin stollingsfactor IX gekoppeld is aan albumine (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Na reconstitutie met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 400 IE/ml albutrepenonacog alfa.

### IDELVION 3500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3.500 IE recombinant fusie-eiwit waarin stollingsfactor IX gekoppeld is aan albumine (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Na reconstitutie met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 700 IE/ml albutrepenonacog alfa.

De sterkte (IE) wordt bepaald met de één-fase-stollingstest volgens de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van IDELVION is ongeveer 54 – 85 IE/mg eiwit.

Albutrepenonacog alfa is een gezuiverd eiwit dat wordt geproduceerd door recombinant-DNA-techniek en dat wordt gevormd door de genetische fusie van recombinante albumine met recombinante stollingsfactor IX. De genetische fusie van het cDNA van humane albumine aan het cDNA van humane stollingsfactor IX zorgt ervoor dat het eiwit wordt geproduceerd als één enkel recombinant eiwit en verzekert de homogeniteit van het product doordat er geen chemische conjugatie aan te pas komt. Het recombinante factor IX-segment is identiek aan de Thr148 allele vorm van factor IX in plasma. De binding tussen de recombinante factor IX- en albuminemoleculen kan worden gekliefd en is afgeleid van de endogene “activeringspeptide” in natieve factor IX.

### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon met 250 IE, 500 IE of 1000 IE bevat na reconstitutie 4,3 mg natrium.

Elke injectieflacon met 2000 IE of 3500 IE bevat na reconstitutie 8,6 mg natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Lichtgeel tot wit poeder en helder, kleurloos oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

pH: 6,6 - 7,2

Osmolaliteit:

IDELVION 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
175 - 215 mOsm/kg.

IDELVION 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
260 - 300 mOsm/kg.

IDELVION 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
260 - 300 mOsm/kg.

IDELVION 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
260 - 300 mOsm/kg.

IDELVION 3500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
260 - 300 mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloeding bij patiënten met hemofilie-B (aangeboren factor IX-deficiëntie).

IDELVION kan in alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gebeuren onder het toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie-B.

Nog niet eerder behandelde patiënten (previously untreated patients (PUPs))

De veiligheid en de werkzaamheid van IDELVION bij nog niet eerder behandelde patiënten zijn nog niet vastgesteld.

#### Monitoring van de behandeling

Tijdens de behandeling wordt een geschikte bepaling van factor IX-spiegels aangeraden om de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies te bepalen. De respons op factor IX kan verschillen van patiënt tot patiënt wegens verschillen in halfwaardetijd en recuperatie. Een dosis gebaseerd op het lichaamsgewicht moet mogelijk worden aangepast bij patiënten die te weinig of te veel wegen. Vooral in geval van grote chirurgische ingrepen is precieze monitoring van de substitutietherapie door middel van analyse van de stolling (factor IX-activiteit in plasma) onontbeerlijk.

Bij gebruik van een *in vitro* op de tromboplastinetijd (aPTT) gebaseerde één-fase-stollingstest voor bepaling van factor IX-activiteit in bloedmonsters van de patiënt, kunnen de resultaten van de factor IX-activiteit in plasma significant worden beïnvloed door het type aPTT-reagens en de referentiestandaard die in de test wordt gebruikt. Meting met een één-fase-stollingstest met een op kaoline gebaseerd aPTT-reagens of actine FS-aPTT-reagens zal waarschijnlijk resulteren in een

onderschatting van de activiteit. Dat is belangrijk, vooral bij verandering van laboratorium en/of van de reagentia die bij de test worden gebruikt.

### Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie hangen af van de ernst van de factor IX-deficiëntie, de locatie en omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende factor IX-eenheden wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WGO-standaard voor factor IX-producten. De factor IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (in vergelijking met normaal humaan plasma) of in internationale eenheden (in vergelijking met een internationale standaard voor factor IX in het plasma).

Eén internationale eenheid (IE) in activiteit van factor IX komt overeen met de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma.

### Behandeling naar behoefte

De berekening van de vereiste dosis van factor IX is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit van het plasma naar verwachting met gemiddeld 1,3 IE/dl (1,3% van normale activiteit) zal doen stijgen bij patiënten  $\geq 12$  jaar en met 1,0 IE/dl (1,0 % van normale activiteit) bij patiënten  $< 12$  jaar. De vereiste dosis wordt bepaald met de volgende formule:

Vereiste dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor IX (% van normaal of IE/dl) x {1/waargenomen recuperatie (IE/kg per IE/dl)}

Verwachte stijging van factor IX (IE/dl of % van normaal) = dosis (IE) x recuperatie (IE/dl per IE/kg)/lichaamsgewicht (kg).

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening hangen altijd af van de klinische werkzaamheid bij elke patiënt afzonderlijk.

### Patiënten $< 12$ jaar

Voor een oplopende recuperatie van 1 IE/dl per 1 IE/kg wordt de dosis als volgt berekend:

Vereiste dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor IX (IE/dl) x 1 dl/kg

#### Voorbeeld

1. Een piekspiegel van 50% van normaal is vereist bij een patiënt van 20 kg met ernstige hemofilie-B. De juiste dosis is dan  $20 \text{ kg} \times 50 \text{ IE/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1.000 \text{ IE}$ .
2. Een dosis van 1000 IE IDELVION toegediend aan een patiënt van 25 kg zal naar verwachting resulteren in een maximale stijging van factor IX na injectie van  $1.000 \text{ IE}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (IE/dl per IE/kg)} = 40 \text{ IE/dl}$  (40 % van de normale waarde).

### Patiënten $\geq 12$ jaar

Voor een oplopende recuperatie van 1,3 IE/dl per 1 IE/kg wordt de dosis als volgt berekend:

Vereiste dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor IX (IE/dl) x 0,77 dl/kg

#### Voorbeeld

3. Een piekspiegel van 50% van normaal is vereist bij een patiënt van 80 kg met ernstige hemofilie-B. De juiste dosis is dan  $80 \text{ kg} \times 50 \text{ IE/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3.080 \text{ IE}$ .
4. Een dosis van 2.000 IE IDELVION toegediend aan een patiënt van 80 kg zal naar verwachting resulteren in een maximale stijging van factor IX na injectie van  $2.000 \text{ IE} \times 1,3 \text{ (IE/dl per IE/kg)}/80 \text{ kg} = 32,5 \text{ IE/dl}$  (32,5 % van de normale waarde).

In geval van de volgende bloedingen mag de factor IX-activiteit niet dalen beneden de gegeven plasma-activiteit (in % van normaal of in IE/dl) tijdens de overeenstemmende periode. De volgende tabel kan worden gebruikt om de dosis te bepalen in geval van een bloedingsvoorval en chirurgie:

<b>Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep</b>	<b>Vereiste factor IX-spiegel (%) (IE/dl)</b>	<b>Frequentie van toediening (uren)/duur van behandeling (dagen)</b>
<u>Bloeding</u> Lichte of matige gewrichtsbloeding, spierbloeding (behalve m. iliopsoas) of bloeding in de mond	30 - 60	Bij de meeste bloedingen zou één enkele dosis voldoende moeten zijn. Onderhoudsdosis na 24-72 uur als er nog tekenen van bloeding zijn.
<u>Ernstige bloeding</u> Levensbedreigende bloedingen, diepe spierbloeding, inclusief de m. iliopsoas	60 - 100	Herhaal om de 24-72 uur tijdens de eerste week, en daarna een wekelijkse onderhoudsdosis tot de bloeding stopt en genezing is verkregen.
<u>Kleine operatie</u> Inclusief ongecompliceerde tandextractie	50 - 80 (pre- en postoperatief)	Eén enkele dosis zou voldoende kunnen zijn bij de meeste kleine operaties. Zo nodig kan een onderhoudsdosis worden gegeven na 24-72 uur tot de bloeding stopt en genezing is verkregen.
<u>Grote operatie</u>	60 - 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal om de 24-72 uur tijdens de eerste week, en daarna een onderhoudsdosis 1- tot 2-maal per week tot de bloeding stopt en genezing is verkregen.

### Profylaxe

Voor een langdurige profylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie-B is de gebruikelijke dosering 35 tot 50 IE/kg eenmaal per week.

Sommige patiënten die goed onder controle zijn met een toediening eenmaal per week, kunnen worden behandeld met een dosis tot maximaal 75 IE/kg om de 10 of 14 dagen. Voor patiënten > 18 jaar, kan men een verdere verlenging van het toedieningsinterval overwegen (zie rubriek 5.1).

In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen kortere dosisintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Na een bloedingsvoorval tijdens profylaxe moeten de patiënten hun profylactische schema zo nauwgezet mogelijk voortzetten, met 2 doses IDELVION met een tussenpoos van minstens 24 uur, maar langer als dat geschikt wordt geacht voor de patiënt.

### Pediatrische patiënten

Voor een langdurige profylaxe is het aanbevolen toedieningsschema 35 tot 50 IE/kg eenmaal per week (zie rubriek 5.1 en 5.2). Voor adolescenten van 12 jaar en ouder, zijn de doseringsaanbevelingen dezelfde als voor volwassenen (zie hierboven).

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

De gereconstitueerde bereiding moet langzaam intraveneus worden geïnjecteerd, met een snelheid die comfortabel is voor de patiënt (maximumsnelheid van 5 ml/min).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Bekende allergische reactie op hamstereiwit.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden

#### Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met IDELVION. Het product bevat sporen van hamstereiwitten. Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, moeten de patiënten de raad krijgen om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. De patiënten moeten weten wat de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties zijn, zoals netelroos, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel in de borstkas, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling voor shock worden geïmplementeerd.

#### Remmers

Na herhaalde behandeling met humane stollingsfactor IX-producten moeten de patiënten worden gecontroleerd op ontwikkeling van neutraliserende antistoffen (remmers), die met een geschikte biologische test worden uitgedrukt in Bethesda-eenheden (BE). Tijdens factor-vervangings therapie met IDELVION bij de behandeling van hemofilie B werd de vorming van remmers tegen factor IX gemeld.

In de literatuur zijn gevallen gerapporteerd die wijzen op een correlatie tussen het optreden van een factor IX-remmer en allergische reacties. Patiënten die allergische reacties vertonen, moeten dan ook worden geëvalueerd op de aanwezigheid van een remmer. Hierbij moet worden vermeld dat patiënten met factor IX-remmers een hoger risico op anafylaxie lopen bij een volgende toediening van factor IX.

Gezien het risico op allergische reacties met factor IX-producten moet de eerste toediening van factor IX volgens het oordeel van de behandelende arts gebeuren onder medisch toezicht, waarbij geschikte medische zorg voor allergische reacties kan worden verstrekt.

#### Trombo-embolie

Gezien het mogelijke risico op trombotische complicaties moet een klinische bewaking op vroege tekenen van trombotische en consumptiecoagulopathie worden gestart met geschikte biologische tests bij toediening aan patiënten met een leverziekte, postoperatieve patiënten, pasgeboren zuigelingen of patiënten die een risico op trombotische fenomenen of gedissemineerde intravasale bloedstolling (DIC) lopen. In al die situaties moeten de gunstige effecten van een behandeling met IDELVION worden afgewogen tegen het risico op die complicaties.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren kan een substitutietherapie met factor IX (FIX) het cardiovasculaire risico verhogen.

#### Kathetergerelateerde complicaties

Als een centraal veneuze katheter vereist is, moet rekening worden gehouden met het risico op kathetergerelateerde complicaties, zoals lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de plaats van de katheter.

### Ouderen

In klinische studies met IDELVION zijn geen patiënten van 65 jaar of ouder opgenomen. Het is niet bekend of zij anders reageren dan jongere proefpersonen.

### Inductie van immuuntolerantie

De veiligheid en werkzaamheid van gebruik van IDELVION bij inductie van immuuntolerantie zijn niet vastgesteld.

### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat tot 8,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### Pediatrische patiënten

De opgesomde waarschuwingen en voorzorgen gelden zowel voor volwassenen als voor kinderen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interacties tussen humane stollingsfactor IX (rDNA)-producten en andere geneesmiddelen gerapporteerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen voortplantingsonderzoeken met factor IX uitgevoerd bij dieren. Doordat hemofilie-B zeldzaam is bij vrouwen, is er geen ervaring met het gebruik van factor IX tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Daarom mag factor IX tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt als het duidelijk geïndiceerd is.

Er is geen informatie over de effecten van factor IX op de vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

IDELVION heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheids- of allergische reacties (zoals angio-oedeem, een brandend en stekend gevoel op de plaats van het infuus, rillingen, rood worden, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borstkas, tintelingen, braken, piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen en kunnen in sommige gevallen verergeren tot een ernstige anafylaxie (inclusief shock). In sommige gevallen zijn die reacties verergerd tot een ernstige anafylaxie en was er een nauwe correlatie in de tijd met de ontwikkeling van factor IX-remmers (zie ook rubriek 4.4). Er zijn gevallen van nefrotisch syndroom gerapporteerd na een poging tot inductie van immuuntolerantie bij patiënten met hemofilie-B met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reactie.

Zeer zelden werd de ontwikkeling van antistoffen tegen hamstereiwitten met bijhorende overgevoeligheidsreacties waargenomen.

Patiënten met hemofilie-B kunnen neutraliserende antistoffen (remmers) ontwikkelen tegen factor IX. Als dergelijke remmers gevormd worden, zal zich dat manifesteren in een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen een gespecialiseerd hemofiliecentrum te raadplegen. In een lopende klinische studie met nog niet eerder behandelde patiënten, werd de vorming van remmers gemeld. De vorming van remmers werd waargenomen in eerder behandelde patiënten tijdens de postmarketingervaring met IDELVION.

Er bestaat een risico op trombo-embolische voorvallen na toediening van factor IX-producten, en het risico is groter met preparaten van lage zuiverheid. Het gebruik van factor IX-producten van lage zuiverheid is in verband gebracht met gevallen van myocardinfarct, diffuse intravasale bloedstolling (DIC), veneuze trombose en longembolie. Het gebruik van zeer zuivere factor IX is zelden in verband gebracht met dergelijke bijwerkingen.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel is conform de MedDRA systeem/orgaanclassificatie (SOC en voorkeursterm). De tabel geeft de bijwerkingen weer die zijn gemeld in klinische studies en/of die zijn vastgesteld tijdens postmarketing gebruik.

De frequenties werden conventioneel als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie per patiënt
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor IX-remming/vorming van remmers	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag	Soms
	Eczeem	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de plaats van injectie	Vaak

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In de lopende klinische studie zijn bij één patiënt die nog niet eerder was behandeld factor IX-remmers met hoge titer ontwikkeld. Er zijn onvoldoende gegevens om informatie te geven over de incidentie van remmers bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld.

#### Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting dezelfde zijn als bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten



Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 Brussel  
Madou  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Luxembourg :  
Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Allée Marconi – Villa Louvigny  
L-2120 Luxembourg  
Tél.: (+352) 2478 5592  
Fax: (+352) 2479 5615  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Site internet : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

Nederland:  
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb  
Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen symptomen van overdosering van IDELVION gerapporteerd.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische geneesmiddelen: bloedstollingsfactor IX,  
ATC-code: B02BD04

##### Werkingsmechanisme

Factor IX is een glyco-eiwit met een enkele keten en een molecuulmassa van ongeveer 68.000 Dalton. Het is een vitamine K-afhankelijke stollingsfactor en wordt in de lever gesynthetiseerd. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in de intrinsieke stolling en door factor VII/weefselfactorcomplex in de extrinsieke stolling. Geactiveerde factor IX in combinatie met geactiveerde factor VIII activeert factor X. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine, en zo ontstaat een stolsel. Hemofilie-B is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking van de bloedstolling als gevolg van een verminderde hoeveelheid factor IX en veroorzaakt profuse bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan hetzij na trauma of een chirurgische ingreep. Een substitutietherapie verhoogt de plasmaconcentraties van factor IX, wat resulteert in een tijdelijke correctie van het tekort en correctie van de bloedingsneiging.

Hierbij moet worden vermeld dat de geannualiseerde bloedingsfrequentie (*ABR – Annualized Bleeding Rate*) niet vergelijkbaar is tussen verschillende factorconcentraten en verschillende klinische studies.

Albutrepenonacog alfa is een recombinante stollingsfactor IX. Fusie met recombinante albumine resulteert in een langere halfwaardetijd en een sterkere systemische blootstelling aan albutrepenonacog alfa (zie rubriek 5.2). Albumine is een natuurlijk, inert dragereiwit in het plasma met een halfwaardetijd van ongeveer 20 dagen.

Albutrepenonacog alfa blijft intact in de bloedsomloop tot factor IX wordt geactiveerd. Albumine wordt dan gekleefd, waarbij geactiveerde factor IX (FIXa) vrijkomt, die nodig is voor de stolling.

### Algemene informatie over klinische werkzaamheid en veiligheid

Een fase 1/2-studie heeft de werkzaamheid bij de behandeling en de preventie van bloedingen met rIX-FP geëvalueerd bij 17 patiënten (van 13-46 jaar). 13 patiënten kregen profylactisch een wekelijkse dosis van IDELVION gedurende ongeveer 11 maanden en 4 patiënten die naar behoefte werden behandeld, kregen IDELVION bij optreden van een bloeding. Alle 85 bloedingsvoorvallen werden met succes behandeld met 1 of 2 doses IDELVION.

De werkzaamheid van IDELVION is geëvalueerd in een open, ongecontroleerd deel van een fase 2/3-studie, waarin 63 mannelijke patiënten van 12 tot 61 jaar die eerder waren behandeld, IDELVION kregen, hetzij profylactisch eenmaal per 7, 10 en/of 14 dagen en/of voor behandeling van een bloeding naar behoefte. Alle patiënten vertoonden ernstige (FIX-spiegel < 1%) of matig ernstige (FIX-spiegel ≤ 2%) hemofilie-B. Veertig patiënten die eerder waren behandeld, kregen profylactisch IDELVION.

De patiënten die een profylactische behandeling kregen, zijn begonnen met 35-50 IE/kg eenmaal per week. Een subgroep van patiënten werd overgeschakeld op langere toedieningsintervallen (om de 10 of 14 dagen), met een aanbevolen dosering van 75 IE/kg, die bij elke patiënt afzonderlijk werd aangepast. 21 patiënten die eerder waren behandeld, kregen verder profylactisch IDELVION om de 14 dagen gedurende 98 tot 575 dagen (mediaan 386 dagen). 8 (38%) van deze patiënten vertoonden minstens één bloeding tijdens profylactische toediening om de 14 dagen, terwijl ze geen bloedingen hadden vertoond tijdens profylactische toediening eenmaal per week. De mediane geannualiseerde totale bloedingsfrequentie (ABR – *Annualized Bleeding Rate*) bij profylactische toediening van IDELVION om de 7 dagen was 0,0 (spreiding 0-6); bij profylactische toediening om de 14 dagen was dat 1,08 (spreiding 0-9,1).

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van een profylactische routinebehandeling werd bevestigd in een tot 5 jaar durende open-label verlengingsstudie. In deze studie kregen 59 patiënten die eerder waren behandeld ≥ 12 jaar (54 volwassenen en 5 adolescenten) IDELVION als profylaxebehandeling en/of behandeling van een bloeding naar behoefte. De patiënten die de profylactische behandeling kregen, gingen verder of begonnen met 35-50 IE/kg eenmaal per week. Een subgroep van patiënten werd overgeschakeld op verlengde toedieningsintervallen (om de 10, 14 of 21 dagen) met een aanbevolen dosis van 75 IE/kg (10 of 14 dagen) of 100 IE/kg (21 dagen). Aan het einde van de studie volgden 14 patiënten die eerder waren behandeld (24%) het profylaxe-interval van 7 dagen, en volgden in totaal 11 (19%), 25 (42%) en 9 (15%) patiënten die eerder waren behandeld nog steeds het verlengde profylaxe-interval van respectievelijk 10, 14 en 21 dagen. In de loop van de studie zijn 2 patiënten die eerder waren behandeld (18%) en het schema van 21 dagen volgden weer overgeschakeld op een frequentere toediening wegens meer bloedingscomplicaties. De geschatte mediane geannualiseerde bloedingsfrequentie (ABR – *Annualized Bleeding Rate*) bij profylactische toediening van IDELVION om de 7, 14 en 21 dagen bedroeg voor alle bloedingen respectievelijk 1,3 (spreiding 0-8), 0,9 (spreiding 0-13) en 0,3 (spreiding 0-5).

De thans beschikbare informatie ondersteunt een verlenging van het toedieningsinterval bij sommige patiënten, maar dat zou gepaard kunnen gaan met een hoger risico op bloedingen dan bij wekelijkse toediening.

### Profylaxe en controle van bloedingen bij patiënten jonger dan 12 jaar die eerder waren behandeld

De werkzaamheid van IDELVION is geëvalueerd in een fase 3-studie bij in totaal 27 mannelijke patiënten van 1 tot 10 jaar (mediane leeftijd 6,0 jaar) die eerder waren behandeld, van wie 12 patiënten < 6 jaar. De patiënten kregen IDELVION voor profylactische doeleinden of om bloedingsvoorvallen onder controle te brengen. Alle 27 patiënten kregen wekelijks profylactisch IDELVION gedurende een mediane duur van 13,1 maanden (spreiding 9-18 maanden).

Van de 106 bloedingsvoorvallen werden de meeste (94; 88,7%) behandeld met één enkele injectie; 103 (97,2%) werden behandeld met 1-2 injecties. De hemostatische werkzaamheid bij het stelpen van de bloeding werd bij 96% van het behandelde bloedingsvoorval als uitstekend of goed beoordeeld.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van een profylactische routinebehandeling werd bevestigd in een tot 5 jaar durende open-label verlengingsstudie. In deze studie kregen 24 patiënten die eerder waren behandeld < 12 jaar IDELVION als profylaxebehandeling en/of behandeling van een bloeding naar behoefte. De patiënten die de profylactische behandeling kregen, gingen verder met 35-50 IE/kg eenmaal per week. Een subgroep van patiënten werd overgeschakeld op verlengde toedieningsintervallen (om de 10 of 14 dagen) met een aanbevolen dosis van 75 IE/kg. Aan het einde van de studie volgden 17 patiënten die eerder waren behandeld (71%) het profylaxe-interval van 7 dagen, en volgden in totaal 3 (12%) en 4 (17%) patiënten die eerder waren behandeld nog steeds het verlengde profylaxisinterval van respectievelijk 10 en 14 dagen. In de loop van de studie zijn 4 patiënten die eerder waren behandeld (50%) en het schema van 14 dagen volgden weer overgeschakeld op een frequentere toediening wegens meer bloedingscomplicaties. De geschatte mediane geannualiseerde bloedingsfrequentie (ABR – *Annualized Bleeding Rate*) bij profylactische toediening van IDELVION om de 7, en 14 dagen bedroeg voor alle bloedingen respectievelijk 2,0 (spreiding 0-14) en 5,6 (spreiding 0-8).

#### Perioperatief beleid:

De veiligheid en werkzaamheid in de perioperatieve setting werd geëvalueerd in twee fase 3-hoofdstudies en een langetermijn verlengingsstudie. De werkzaamheidsanalyse van de per-protocolpopulatie omvatte 30 chirurgische ingrepen uitgevoerd bij 21 patiënten tussen 5 en 58 jaar oud die een zware of lichte chirurgische, tandheelkundige of andere chirurgische invasieve procedure ondergingen. De dosering werd individueel aangepast op basis van de farmacokinetiek en klinische respons van de proefpersoon op de behandeling. In 96,7% (n=29) van de chirurgische ingrepen werd een eenmalige preoperatieve bolus van 14 tot 163 IE/kg gebruikt. De hemostatische werkzaamheid werd bij alle beoordeelde ingrepen als uitstekend of goed aangemerkt. In de loop van de postoperatieve periode van 14 dagen kregen de patiënten tussen 0 en 11 infusies, en de totale dosis varieerde tussen 0 en 444 IE/kg.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IDELVION bij nog niet eerder behandelde patiënten bij de behandeling en de profylaxe van bloedingen bij hemofilie-B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Volwassen populatie

De farmacokinetiek van IDELVION is geëvalueerd na een intraveneuze injectie van een enkele dosis van 25, 50 en 75 IE/kg. De farmacokinetische parameters na één enkele injectie van 50 IE/kg IDELVION (zie onderstaande tabel) waren gebaseerd op de factor IX-activiteit in plasma gemeten met de één-fase-stollingstest. De gemiddelde factor IX-activiteit op dag 7 en dag 14 na één enkele dosis IDELVION van 50 IE/kg was respectievelijk 13,76% en 6,10%. Herhaalde farmacokinetische metingen gedurende een periode tot 30 weken wezen op een stabiel farmacokinetisch profiel en de incrementele recuperatie was consistent in de loop van de tijd.

Dalspiegels van 5-10% werden nagestreefd in klinische studies in het onder controle brengen van bloedingen tijdens profylactische behandeling. Volgens farmacokinetische simulaties bedraagt de benodigde tijd om een factor IX-activiteit in plasma van 5% te bereiken na een enkele injectie van 50 IE/kg IDELVION 12,5 dagen bij volwassenen.

**Farmacokinetische parameters bij patiënten met ernstige hemofilie (mediaan (min., max.)) na één enkele injectie van IDELVION bij volwassenen**

Farmacokinetische parameters	50 (IE/kg (N = 22))
IR <sup>a</sup> (IE/dl)/(IE/kg)	1,18 (0,86 - 1,86)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (IE/dl)	62,7 (40,5 - 87,0)
AUC <sub>0-inf</sub> (uur*IE/dl)	6.638 (2.810 - 9.921)
Eliminatie-t <sub>1/2</sub> (uur)	95,3 (51,5 - 135,7)
CL (ml/uur/kg)	0,875 (0,748 - 1,294)

a = gecorrigeerd voor baseliniveaus

IR = incrementele (oplopende) recuperatie; AUC = oppervlakte onder de curve van de factor IX-activiteit in de tijd; CL = voor het lichaamsgewicht gecorrigeerde klaring; eliminatie-t<sub>1/2</sub> = eliminatiehalfwaardetijd

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische parameters van IDELVION zijn geëvalueerd bij adolescenten (12 tot < 18 jaar) en zuigelingen en kinderen (1 tot < 12 jaar) na een intraveneuze injectie van één enkele dosis van 50 IE/kg. De parameters (zie hieronder) werden geraamd op grond van de evolutie van de factor IX-activiteit in plasma in de tijd, gemeten met de één-fase-stollingstest.

**Vergelijking van farmacokinetische parameters van IDELVION bij kinderen (mediaan (min., max.)) na één enkele injectie van 50 IE/kg IDELVION**

Farmacokinetische parameters	1 tot < 6 jaar (N = 12)	6 tot < 12 jaar (N = 15)	12 tot < 18 jaar (N = 5)
IR <sup>a</sup> (IE/dl)/(IE/kg)	0,968 (0,660 - 1,280)	1,07 (0,70 - 1,47)	1,11 (0,84 - 1,61)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (IE/dl)	48,2 (33,0 - 64,0)	50,5 (34,9 - 73,6)	55,3 (40,5 - 80,3)
AUC <sub>0-inf</sub> (uur*IE/dl)	4.301 (2.900 - 8.263)	4.718 (3.212 - 7.720)	4.804 (2.810 - 9.595)
Eliminatie-t <sub>1/2</sub> (uur)	86,2 (72,6 - 105,8)	89,3 (62,1 - 123,0)	88,8 (51,5 - 130,0)
CL (ml/uur/kg)	1,16 (0,61 - 1,72)	1,06 (0,65 - 1,56)	1,04 (0,52 - 1,67)

a = gecorrigeerd voor baseliniveaus

IR = incrementele (oplopende) recuperatie; AUC = oppervlakte onder de curve van de factor IX-activiteit in de tijd; CL = voor het lichaamsgewicht gecorrigeerde klaring; eliminatie-t<sub>1/2</sub> = eliminatiehalfwaardetijd

Dalspiegels van 5-10% werden nagestreefd in klinische studies in het onder controle brengen van bloedingen tijdens profylactische behandeling. Volgens farmacokinetische simulaties bedraagt de benodigde tijd om een Factor IX-activiteit in plasma van 5% te bereiken na een enkele injectie van 50 IE/kg IDELVION 7 dagen in de leeftijdsgroep van 1 - < 6 jaar, 9 dagen in de leeftijdsgroep van 6 - < 12 jaar en 11 dagen in de leeftijdsgroep van 12 - < 18 jaar.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, trombogeniciteit en lokale tolerantie.

Er is geen onderzoek verricht op het gebied van carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Poeder:

Natriumcitraat

Polysorbaat 80

Mannitol

Sucrose

Zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

#### Oplosmiddel:

Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Enkel de meegeleverde injectiesets mogen worden gebruikt, omdat de behandeling zou kunnen mislukken als gevolg van adsorptie van humane stollingsfactor IX op het binnenoppervlak van bepaald injectiemateriaal.

### 6.3 Houdbaarheid

250 IE, 500 IE, 1000 IE en 2000 IE: 36 maanden

3500 IE: 30 maanden

Na reconstitutie zijn de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 8 uur bij 2-25 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren onder 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacons in de kartonnen doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

#### IDELVION 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (250 IE) in een injectieflacon van 6 ml (type I-glas) met een stop (broombutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

2,5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broom- of chloorbutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

#### IDELVION 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (500 IE) in een injectieflacon van 6 ml (type I-glas) met een stop (broombutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

2,5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broom- of chloorbutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

#### IDELVION 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (1.000 IE) in een injectieflacon van 6 ml (type I-glas) met een stop (broombutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

2,5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broom- of chloorbutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

#### IDELVION 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (2.000 IE) in een injectieflacon van 10 ml (type I-glas) met een stop (broombutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broom- of chloorbutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

#### IDELVION 3500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (3.500 IE) in een injectieflacon van 10 ml (type I-glas) met een stop (broombutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broom- of chloorbutylrubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

#### Verpakkingsvormen

Elke verpakking bevat:

#### IDELVION 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:

1 injectieflacon met poeder

1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie

1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:

1 wegwerpspuit van 5 ml

1 set voor venapunctie

2 alcoholdoekjes

1 niet-steriele pleister

#### IDELVION 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder

1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie

1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:

1 wegwerpspuit van 5 ml

1 set voor venapunctie

2 alcoholdoekjes

1 niet-steriele pleister

#### IDELVION 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder

1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie

1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:

1 wegwerpspuit van 5 ml

1 set voor venapunctie

2 alcoholdoekjes

1 niet-steriele pleister

### IDELVION 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
- 1 filtertransfersysteem 20/20
- Een binnenste doos met:
  - 1 wegwerpspuit van 10 ml
  - 1 set voor venapunctie
  - 2 alcoholdoekjes
  - 1 niet-steriele pleister

### IDELVION 3500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
- 1 filtertransfersysteem 20/20
- Een binnenste doos met:
  - 1 wegwerpspuit van 10 ml
  - 1 set voor venapunctie
  - 2 alcoholdoekjes
  - 1 niet-steriele pleister

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

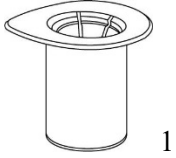
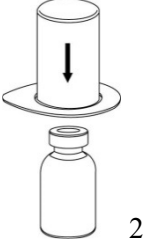
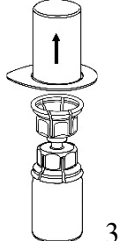
## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

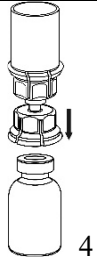
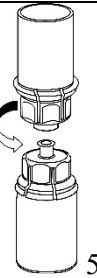

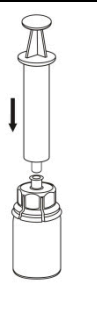
### Algemene instructies

- De gereconstitueerde oplossing moet helder of licht opaalachtig, geel tot kleurloos zijn. Na filteren en opzuigen (zie verder) moet het gereconstitueerde product voor toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring.
- Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten.
- De reconstitutie en het opzuigen moeten gebeuren onder aseptische omstandigheden.

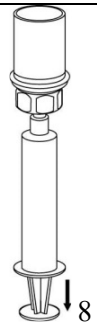
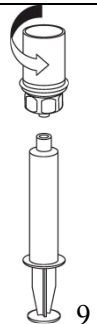
### Reconstitutie

Breng het oplosmiddel op kamertemperatuur (onder 25 °C). Verwijder de dop van de injectieflacon met het product en van de injectieflacon met het oplosmiddel en behandel de stoppen met een antiseptische oplossing. Laat drogen voor u de Mix2Vial-verpakking opent.

	1. Open de Mix2Vial door het deksel eraf te trekken. Haal de Mix2Vial <b>niet</b> uit de blisterverpakking.
	2. Zet de <b>injectieflacon met het oplosmiddel</b> op een effen, schoon oppervlak en houd de injectieflacon stevig vast. Pak de Mix2Vial vast samen met de blisterverpakking en duw de punt van het <b>blauwe</b> adapteruiteinde <b>recht omlaag</b> door de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel heen.
	3. Verwijder voorzichtig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door ze bij de rand vast te houden en <b>verticaal</b> omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking wegtrekt en niet de Mix2Vial-set.

 <p>4</p>	<p>4. Plaats de <b>injectieflacon met het poeder</b> op een effen, stevig oppervlak. Draai de injectieflacon met het oplosmiddel met daarop de Mix2Vial-set om en duw de punt van het <b>transparante adapteruiteinde recht omlaag</b> door de stop van de injectieflacon met het poeder heen. Het oplosmiddel zal automatisch in de injectieflacon met het poeder vloeien.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Pak de poederkant van de Mix2Vial-set vast met één hand en pak met de andere hand de oplosmiddelkant vast. Draai de set zorgvuldig tegen de wijzers van de klok in los in twee stukken. Gooi de injectieflacon met het oplosmiddel met daarop de blauwe Mix2Vial-adapter weg.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Draai de injectieflacon met het poeder met daarop de transparante adapter zachtjes in het rond tot de substantie volledig opgelost is. Niet schudden.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Houd de injectieflacon met het product rechtop en draai de spuit met de wijzers van de klok mee vast op de luerlock van de Mix2Vial. Spuit lucht in de injectieflacon met het product.</p>

### Opzuigen en toediening

 <p>8</p>	<p>8. Houd de plunjer van de spuit ingedrukt, draai het systeem ondersteboven en zuig de oplossing in de spuit door de plunjer langzaam terug te trekken.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Nu de oplossing is overgebracht naar de spuit, houdt u het spuitje stevig vast (met de plunjer van de spuit naar beneden gericht) en ontkoppelt u de transparante Mix2Vial-adapter van de spuit door de adapter tegen de wijzers van de klok in te draaien.</p>



Zorg ervoor dat er geen bloed in de met product gevulde spuit komt, omdat het risico bestaat dat het bloed in de spuit stolt en er dan fibrinestolsels aan de patiënt worden toegediend.

De gereconstitueerde IDELVION-oplossing mag niet worden verdund.

De gereconstitueerde oplossing moet via een langzame intraveneuze injectie worden toegediend. De snelheid van toediening wordt bepaald door het comfort van de patiënt en mag niet hoger zijn dan 5 ml/min.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2016

Datum van laatste verlenging: 05 februari 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

02/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL.**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL.**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europese Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**kartonnen doos 250 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IDELVION 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa (recombinante stollingsfactor IX)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Albutrepenonacog alfa 250 IE (100 IE/ml na reconstitutie)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Andere ingrediënten: natriumcitraat, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, HCl.  
Oplosmiddel: water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met poeder: 250 IE albutrepenonacog alfa  
1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie  
1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:  
1 wegwerpspuit van 5 ml  
1 set voor venapunctie  
2 alcoholdoekjes  
1 niet-steriele pleister

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1095/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

IDELVION 250 IE

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD**  
**injectieflacon met poeder 250 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IDELVION 250 IE poeder voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa  
Voor intraveneuze toediening

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon met oplosmiddel 2,5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**kartonnen doos 500 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IDELVION 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa (recombinante stollingsfactor IX)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Albutrepenonacog alfa 500 IE (200 IE/ml na reconstitutie)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Andere ingrediënten: natriumcitraat, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, HCl.  
Oplosmiddel: water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met poeder 500 IE albutrepenonacog alfa  
1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie  
1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:  
1 wegwerpspuit van 5 ml  
1 set voor venapunctie  
2 alcoholdoekjes  
1 niet-steriele pleister

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1095/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

IDELVION 500 IE

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**  
**injectieflacon met poeder 500 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IDELVION 500 IE poeder voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa  
Voor intraveneuze toediening

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon met oplosmiddel 2,5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**kartonnen doos 1000 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IDELVION 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa (recombinante stollingsfactor IX)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Albutrepenonacog alfa 1000 IE (400 IE/ml na reconstitutie)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Andere ingrediënten: natriumcitraat, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, HCl.  
Oplosmiddel: water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met poeder 1000 IE albutrepenonacog alfa  
1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie  
1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:  
1 wegwerpspuit van 5 ml  
1 set voor venapunctie  
2 alcoholdoekjes  
1 niet-steriele pleister

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1095/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

IDELVION 1000 IE

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**  
**injectieflacon met poeder 1000 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IDELVION 1000 IE poeder voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa  
Voor intraveneuze toediening

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

Etiket injectieflacon met oplosmiddel 2,5 ml

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**kartonnen doos 2000 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IDELVION 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa (recombinante stollingsfactor IX)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Albutrepenonacog alfa 2000 IE (400 IE/ml na reconstitutie)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Andere ingrediënten: natriumcitraat, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, HCl.  
Oplosmiddel: water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met poeder 2000 IE albutrepenonacog alfa  
1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie  
1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:  
1 wegwerpspuit van 10 ml  
1 set voor venapunctie  
2 alcoholdoekjes  
1 niet-steriele pleister

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1095/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

IDELVION 2000 IE

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**  
**injectieflacon met poeder 2000 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IDELVION 2000 IE poeder voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa  
Voor intraveneuze toediening

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon met oplosmiddel 5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**kartonnen doos 3500 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IDELVION 3500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa (recombinante stollingsfactor IX)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Albutrepenonacog alfa 3500 IE (700 IE/ml na reconstitutie)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Andere ingrediënten: natriumcitraat, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, HCl.  
Oplosmiddel: water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met poeder 3500 IE albutrepenonacog alfa  
1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie  
1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:  
1 wegwerpspuit van 10 ml  
1 set voor venapunctie  
2 alcoholdoekjes  
1 niet-steriele pleister

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1095/009

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

IDELVION 3500 IE

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD**  
**injectionflacon met poeder 3500 IE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IDELVION 3500 IE poeder voor oplossing voor injectie  
albutrepenonacog alfa  
Voor intraveneuze toediening

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon met oplosmiddel 5 ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**kartonnen doos toedieningsset (binnenste doos)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Toedieningsset

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

CSL Behring

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**IDELVION 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**IDELVION 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**IDELVION 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**IDELVION 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**IDELVION 3500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

albutrepenonacog alfa (recombinante stollingsfactor IX)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is IDELVION en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is IDELVION en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

#### **Wat is IDELVION?**

IDELVION is een geneesmiddel tegen hemofilie dat een natuurlijke bloedstollingsfactor IX vervangt. De werkzame stof in IDELVION is albutrepenonacog alfa (recombinant fusie-eiwit bestaande uit stollingsfactor IX gebonden aan albumine (rIX-FP)).

Factor IX speelt een rol in de bloedstolling. Patiënten met hemofilie-B hebben te weinig factor IX, waardoor hun bloed niet zo snel stolt als het zou moeten, zodat er een hogere neiging om te bloeden is. IDELVION vervangt factor IX bij patiënten met hemofilie-B opdat hun bloed kan stollen.

#### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

IDELVION wordt gebruikt om een bloeding als gevolg van een tekort aan factor IX te voorkomen of te stelpen bij patiënten in alle leeftijdsgroepen met hemofilie-B (ook factor IX-deficiëntie of ziekte van Christmas genoemd).

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor hamstereiwitten.

## Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het wordt sterk aanbevolen om telkens als IDELVION wordt gegeven, de naam en het lotnummer van het product te noteren om zo bij te houden welke producten en loten u heeft gebruikt.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor u dit middel gebruikt.

- Allergische reacties (overgevoelighedsreacties) zijn mogelijk. Het product bevat sporen van hamstereiwitten (zie ook “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). **Als er symptomen van een allergische reactie optreden, moet u het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk stopzetten en contact opnemen met uw arts of het behandelingscentrum waar u wordt opgevolgd. Uw arts moet u zeggen wat de vroege tekenen van overgevoelighedsreacties zijn.** Die omvatten netelroos, gegeneraliseerde huiduitslag (over het gehele lichaam verspreid), beklemd gevoel in de borstkas, piepende ademhaling, lage bloeddruk (hypotensie) en anafylaxie (een ernstige allergische reactie die zware ademhalingsproblemen veroorzaakt, of duizeligheid).
- Gezien het risico op allergische reacties met factor IX, moet de eerste toediening van IDELVION gebeuren onder medisch toezicht, waarbij er geschikte medische zorg voor allergische reacties kan worden verstrekt.
- De vorming van **remmers** (neutraliserende antistoffen) is een bekende complicatie die gemeld werd tijdens de behandeling met IDELVION. De remmers zorgen ervoor dat de behandeling niet meer goed werkt. Als uw bloeding niet onder controle komt met IDELVION, moet u onmiddellijk uw arts hiervan op de hoogte stellen. U moet regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van remmers.
- Als u een lever- of hartziekte heeft of als u recent een grote operatie heeft ondergaan, moet u uw arts inlichten, aangezien er een hoger risico op bloedstollingscomplicaties is.
- Als u voor de injectie van IDELVION een centraal veneuze katheter nodig heeft, moet uw arts rekening houden met het risico op complicaties zoals lokale infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waar de katheter is ingebracht.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IDELVION nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

## Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding mag IDELVION alleen worden gegeven als het duidelijk nodig is.

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

IDELVION heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en vermogen om machines te gebruiken.

## IDELVION bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat tot 8,6 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

## 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van stoornissen in de bloedstolling.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal de dosis IDELVION berekenen die u nodig heeft. De hoeveelheid IDELVION die u moet innemen en de duur van de behandeling hangen af van:

- de ernst van uw ziekte
- de plaats en de omvang van de bloeding
- uw klinische toestand en respons
- uw lichaamsgewicht

IDELVION wordt toegediend als een injectie in een ader (intraveneus (IV)) na reconstitutie van het poeder met het bijgeleverde oplosmiddel door uw arts of verpleegkundige. U of iemand anders kan IDELVION ook toedienen als een intraveneuze injectie, maar alleen na voldoende training te hebben gevolgd.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u meer IDELVION heeft ingespoten dan wat uw arts heeft aangeraden.

### Als u stopt met het gebruik van dit middel

Zet het gebruik van IDELVION niet stop zonder uw arts te raadplegen.

## **Reconstitutie (bereiding) en toediening**

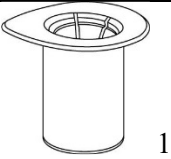
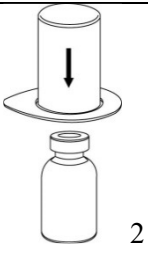
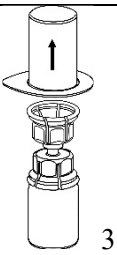

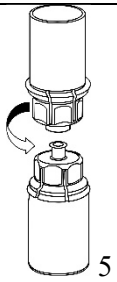

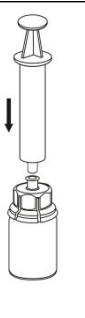
### Algemene richtlijnen

- Het poeder moet met het oplosmiddel (vloeistof) worden vermengd en uit de injectieflacon worden opgezogen terwijl het geneesmiddel steriel (zonder bacteriën) wordt gehouden. Uw arts zal u laten zien hoe u de oplossing moet bereiden en hoe u de oplossing op de juiste manier onder steriele omstandigheden uit de injectieflacon kunt opzuigen.
- IDELVION mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen dan die welke worden vermeld in rubriek 6.
- De oplossing moet helder of licht opaalachtig, geel tot kleurloos zijn, d.w.z. ze kan glinsteren als ze tegen het licht wordt gehouden, maar ze mag geen duidelijk zichtbare deeltjes bevatten. Na filteren en opzuigen (zie verder) moet de oplossing visueel (met het blote oog) worden gecontroleerd voor ze wordt gebruikt. Gebruik de oplossing niet als ze troebel is of vlokken of losse deeltjes bevat.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften en zoals uw arts u heeft gezegd.

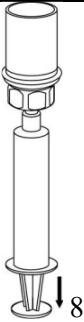

### Reconstitutie (bereiding)

Laat het IDELVION poeder en de vloeistof opwarmen tot kamer- of lichaamstemperatuur zonder de injectieflacons te openen. U kunt dat doen door de injectieflacons gedurende ongeveer een uur bij kamertemperatuur te laten liggen of door ze gedurende enkele minuten in uw handen te houden. STEL de injectieflacons NIET bloot aan directe warmte. De injectieflacons mogen niet worden opgewarmd tot boven de lichaamstemperatuur (37 °C).

Verwijder zorgvuldig de beschermende dopjes van de injectieflacons en reinig de rubber stoppen met een alcoholdoekje. Laat de injectieflacons drogen voor u de Mix2Vial-verpakking (dat het filter transfersysteem bevat) opent, en volg dan de onderstaande instructies.

 <p>1</p>	<p>1. Open de Mix2Vial door het deksel eraf te trekken. Haal de Mix2Vial <b>niet</b> uit de blisterverpakking.</p>
 <p>2</p>	<p>2. Zet de injectieflacon <b>met het oplosmiddel</b> op een effen, schoon oppervlak en houd de injectieflacon stevig vast. Pak de Mix2Vial vast samen met de blisterverpakking en duw de punt van het <b>blauwe</b> adapteruiteinde <b>recht omlaag</b> door de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel heen.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Verwijder voorzichtig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door ze bij de rand vast te houden en <b>verticaal</b> omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking wegtrekt en niet de Mix2Vial-set.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Plaats de <b>injectieflacon met het poeder</b> op een effen, stevig oppervlak. Draai de injectieflacon met het oplosmiddel met daarop de Mix2Vial-set om en duw de punt van het <b>transparante</b> adapteruiteinde <b>recht</b> door de stop van de injectieflacon met het poeder heen. Het oplosmiddel zal automatisch in de injectieflacon met het poeder stromen.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Pak de poederkant van de Mix2Vial-set vast met een hand en pak met de andere hand de oplosmiddelkant vast. Draai de set zorgvuldig tegen de wijzers van de klok in los in twee stukken. Gooi de injectieflacon met het oplosmiddel met daarop de blauwe Mix2Vial-adapter weg.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Draai de injectieflacon met het poeder met daarop de transparante adapter zachtjes in het rond tot de substantie volledig opgelost is. Niet schudden.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Houd de injectieflacon met het product rechtop en draai de spuit met de wijzers van de klok mee vast op de luerlock van de Mix2Vial. Spuit lucht in de injectieflacon met het product.</p>

## Opzuigen en toediening

	<p>8. Houd de plunjer van de spuit ingedrukt, draai het systeem ondersteboven en zuig de oplossing in de spuit door de plunjer langzaam terug te trekken.</p>
	<p>9. Nu de oplossing is overgebracht naar de spuit, houdt u het spuitje stevig vast (met de plunjer van de spuit naar beneden gericht) en ontkoppelt u de transparante Mix2Vial-adapter van de spuit door de adapter tegen de wijzers van de klok in te draaien.</p>

Gebruik de meegeleverde toedieningsset voor venapunctie en steek de naald in een ader. Laat bloed tot achter in het buisje stromen. Bevestig de spuit op het van een schroefdraad voorziene afsluiteinde van de venapunctieset. **Spuit de gereconstitueerde oplossing langzaam (het moet comfortabel zijn voor u, met een maximumsnelheid van 5 ml/min.) in de ader** volgens de instructies die uw arts u heeft gegeven. Zorg ervoor dat er geen bloed komt in de spuit die het product bevat.

Controleer zelf op eventuele bijwerkingen, die onmiddellijk zouden kunnen optreden. Als u bijwerkingen vertoont die zouden kunnen te wijten zijn aan de toediening van IDELVION, moet de injectie worden stopgezet (zie ook rubriek 2 en 4).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### Neem onmiddellijk contact met uw arts:

- als u symptomen van een allergische reactie opmerkt (zie verder)
- als u vaststelt dat het geneesmiddel niet goed meer werkt

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen met factor IX-geneesmiddelen:

- Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk (soms) en kunnen de volgende symptomen omvatten: netelroos, huiduitslag (gegeneraliseerde urticaria), beklemd gevoel in de borstkas, piepende ademhaling, lage bloeddruk (hypotensie) en anafylaxie (een ernstige reactie die ernstige ademhalingsproblemen of duizeligheid veroorzaakt). Als dat het geval is, moet u het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk stopzetten en contact opnemen met uw arts.
- Remmers: het geneesmiddel werkt niet goed meer (continue bloeding). Mogelijk ontwikkelt u een remmer (neutraliserende antistof) tegen factor IX (frequentie niet bekend); in dat geval zal factor IX niet goed meer werken. Als dat het geval is, moet u het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk stopzetten en contact opnemen met uw arts.



De volgende bijwerkingen zijn **vaak** (kunnen optreden bij tot 1 op de 10 mensen) waargenomen met IDELVION:

- hoofdpijn
- reacties op de plaats van injectie
- duizeligheid

De volgende bijwerkingen zijn **soms** opgetreden (kunnen optreden bij tot 1 op de 100 mensen):

- huiduitslag
- eczeem

- **Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten**

De bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting dezelfde zijn als bij volwassenen.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [patientinfo@fagg-afmps.be](mailto:patientinfo@fagg-afmps.be)

Luxembourg :

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

Allée Marconi – Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

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

Nederland:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren onder 25 °C.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de injectieflacon in de kartonnen doos ter bescherming tegen licht.
- Het gereconstitueerde product moet bij voorkeur onmiddellijk worden gebruikt.
- Als het gereconstitueerde product niet onmiddellijk wordt toegediend, vallen de bewaartijd en bewaaromstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

#### De werkzame stof in dit middel is:

250 IE per injectieflacon; na bereiding met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 100 IE/ml albutrepenonacog alfa.

500 IE per injectieflacon; na bereiding met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 200 IE/ml albutrepenonacog alfa.

1.000 IE per injectieflacon; na bereiding met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 400 IE/ml albutrepenonacog alfa.

2.000 IE per injectieflacon; na bereiding met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 400 IE/ml albutrepenonacog alfa.

3.500 IE per injectieflacon; na bereiding met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 700 IE/ml albutrepenonacog alfa.

#### De andere stoffen in dit middel zijn

Natriumcitraat, polysorbaat 80, mannitol, sucrose en zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

Zie laatste paragraaf van rubriek 2.

Oplosmiddel: water voor injectie.

### Hoe ziet IDELVION eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IDELVION wordt aangeboden als een lichtgeel tot wit poeder en wordt geleverd met water voor injectie als oplosmiddel.

De gereconstitueerde oplossing moet helder tot licht opaalachtig, geel tot kleurloos zijn, d.w.z. ze mag glinsteren als ze tegen het licht wordt gehouden, maar mag geen duidelijke partikels bevatten.

#### Verpakkingsvormen

Eén verpakking met 250, 500 of 1.000 IE bevat:

1 injectieflacon met poeder

1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie

1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:

1 wegwerpspuit van 5 ml

1 set voor venapunctie

2 alcoholdoekjes

1 niet-steriele pleister

Eén verpakking met 2.000 of 3.500 IE bevat:

1 injectieflacon met poeder

1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie

1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:

1 wegwerpspuit van 10 ml

1 set voor venapunctie

2 alcoholdoekjes

1 niet-steriele pleister

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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.  
Tel: +34 933 67 1870

### **Polska**

CSL Behring Sp.z o.o.  
Tel: +48 22 213 22 65

### **France**

CSL Behring S.A.  
Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00

### **Portugal**

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

### **Hrvatska**

Marti Farm d.o.o.  
Tel: +385 1 5588297

### **România**

Prisum International Trading srl  
Tel: +40 21 322 0171

### **Ireland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

### **Slovenija**

NEOX s.r.o.-podružnica v Sloveniji  
Tel:+ 386 41 42 0002

### **Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

### **Slovenská republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 421 911 653 862

**Italia**

CSL Behring S.p.A.  
Tel: +39 02 34964 200

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

**Dosering**

De dosis en de duur van de substitutietherapie hangen af van de ernst van de factor IX-deficiëntie, de locatie en omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende factor IX-eenheden wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WGO-standaard voor factor IX-producten. De factor IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (in vergelijking met normaal humaan plasma) of in internationale eenheden (in vergelijking met een internationale standaard voor factor IX in het plasma).

Eén internationale eenheid (IE) factor IX-activiteit is gelijk aan de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma.

***Behandeling naar behoefte***

De berekening van de vereiste dosis van factor IX is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit van het plasma naar verwachting met gemiddeld 1,3 IE/dl (1,3% van normale activiteit) zal doen stijgen bij patiënten  $\geq$  12 jaar, en met 1,0 IE/dl (1,0 % van normale activiteit) bij patiënten  $<$  12 jaar. De vereiste dosis wordt bepaald met de volgende formule:

Vereiste dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor IX (% van normaal of IE/dl) x {1/waargenomen recuperatie (IE/kg per IE/dl)}

Verwachte stijging van factor IX (IE/dl of % van normaal) = dosis (IE) x recuperatie (IE/dl per IE/kg)/lichaamsgewicht (kg).

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening hangen altijd af van de klinische werkzaamheid bij elke patiënt afzonderlijk.

***Patiënten < 12 jaar***

Voor een oplopende recuperatie van 1 IE/dl per 1 IE/kg wordt de dosis als volgt berekend:

Vereiste dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor IX (IE/dl) x 1 dl/kg

**Voorbeeld**

1. Een piekspiegel van 50% van normaal is vereist bij een patiënt van 20 kg met ernstige hemofilie-B. De geschikte dosis is dan  $20 \text{ kg} \times 50 \text{ IE/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1.000 \text{ IE}$ .

2. Een dosis van 1.000 IE IDELVION toegediend aan een patiënt van 25 kg zal naar verwachting een maximale stijging van factor IX na injectie geven van  $1.000 \text{ IE}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (IE/dl per IE/kg)} = 40 \text{ IE/dl}$  (40 % van normaal).

*Patiënten  $\geq 12$  jaar*

Voor een oplopende recuperatie van 1,3 IE/dl per 1 IE/kg wordt de dosis als volgt berekend:

Vereiste dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor IX (IE/dl) x 0,77 dl/kg

Voorbeeld

3. Een piekspiegel van 50% van normaal is vereist bij een patiënt van 80 kg met ernstige hemofilie-B. De geschikte dosis is dan  $80 \text{ kg} \times 50 \text{ IE/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3.080 \text{ IE}$ .
4. Een dosis van 2.000 IE IDELVION toegediend aan een patiënt van 80 kg zal naar verwachting een maximale stijging van factor IX na injectie geven van  $2.000 \text{ IE} \times 1,3 \text{ (IE/dl per IE/kg)}/80 \text{ kg} = 32,5 \text{ IE/dl}$  (32,5 % van normaal).

In geval van de volgende bloedingen mag de factor IX-activiteit niet dalen beneden de gegeven plasma-activiteit (in % van normaal of in IE/dl) tijdens de overeenstemmende periode. De volgende tabel kan worden gebruikt om de dosis te bepalen in geval van een bloedingsvoorval en chirurgie.

<b>Ernst van de bloeding/type chirurgie</b>	<b>Vereiste factor IX-spiegel (%) (IE/dl)</b>	<b>Frequentie van toediening (uren)/duur van behandeling (dagen)</b>
<u>Bloeding</u> Lichte of matige gewrichtsbloeding, spierbloeding (behalve m. iliopsoas) of bloeding in de mond	30 - 60	Bij de meeste bloedingen zou één enkele dosis voldoende moeten zijn. Onderhoudsdosis na 24-72 uur als er nog tekenen van bloeding zijn.
<u>Ernstige bloeding</u> Levensbedreigende bloedingen, diepe spierbloeding, inclusief de m. iliopsoas	60 - 100	Herhaal om de 24-72 uur tijdens de eerste week, en daarna een wekelijkse onderhoudsdosis tot de bloeding stopt en genezing is verkregen.
<u>Kleine operatie</u> Inclusief ongecompliceerde tandextractie	50 - 80 (pre- en postoperatief)	Eén enkele dosis zou voldoende kunnen zijn bij de meeste kleine operaties. Zo nodig kan een onderhoudsdosis worden gegeven na 24-72 uur tot de bloeding stopt en genezing is verkregen.
<u>Grote operatie</u>	60 - 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal om de 24-72 uur tijdens de eerste week, en daarna een onderhoudsdosis 1- tot 2-maal per week tot de bloeding stopt en genezing is verkregen.

Profylaxe

Voor een langdurige profylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie-B is de gebruikelijke dosering 35 tot 50 IE/kg eenmaal per week.

Sommige patiënten die goed onder controle zijn met een toediening eenmaal per week, kunnen worden behandeld met een dosis tot maximaal 75 IE/kg om de 10 of 14 dagen. Voor patiënten > 18 jaar, kan men een verdere verlenging van het toedieningsinterval overwegen (zie rubriek 5.1).

In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen kortere dosisintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Na een bloedingsvoorval tijdens profylaxe moeten de patiënten hun profylactische schema zo nauwgezet mogelijk voortzetten, met 2 doses IDELVION met een tussenpoos van minstens 24 uur, maar langer als het geschikt geacht wordt voor de patiënt.

#### Pediatrische patiënten

Voor langdurige profylaxe is het aanbevolen toedieningsschema 35 tot 50 IE/kg eenmaal per week. Voor adolescenten van 12 jaar en ouder, zijn de doseringsaanbevelingen dezelfde als voor volwassenen (zie hierboven).

#### **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Remmers

Na herhaalde toediening van humane stollingsfactor IX-producten moeten de patiënten worden gevolgd op de ontwikkeling van neutraliserende antistoffen (remmers), die met geschikte biologische tests kunnen worden gemeten in Bethesda-eenheden (BE).

In de literatuur zijn gevallen gerapporteerd die wijzen op een correlatie tussen het optreden van een factor IX-remmer en allergische reacties. Patiënten die allergische reacties vertonen, moeten dan ook worden onderzocht op aanwezigheid van een remmer. Hierbij moet worden vermeld dat patiënten met factor IX-remmers een hoger risico op anafylaxie lopen bij een volgende toediening van factor IX.

##### Monitoring van de behandeling

Tijdens de behandeling wordt een geschikte bepaling van factor IX-spiegels aangeraden om de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies te bepalen. De respons op factor IX kan verschillen van patiënt tot patiënt wegens verschillen in halfwaardetijd en recuperatie. Een dosis gebaseerd op het lichaamsgewicht moet mogelijk worden aangepast bij patiënten die te weinig of te veel wegen. Vooral in geval van grote chirurgische ingrepen is een precieze monitoring van de substitutietherapie door middel van analyse van de stolling (factor IX-activiteit in plasma) onontbeerlijk.

Bij gebruik van een in vitro op de tromboplastinetijd (aPTT) gebaseerde één-fase-stollingstest voor bepaling van factor IX-activiteit in bloedmonsters van de patiënt, kunnen de resultaten van de factor IX-activiteit in plasma significant worden beïnvloed door het type aPTT-reagens en de referentiestandaard die in de test wordt gebruikt. Meting met een één-fase-stollingstest met een op kaoline gebaseerd aPTT-reagens of actine FS-aPTT-reagens zal waarschijnlijk resulteren in een onderschatting van de activiteit. Dat is belangrijk, vooral bij verandering van laboratorium en/of van de reagentia die bij de test worden gebruikt.