

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

IDELVION 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

IDELVION 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

IDELVION 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

IDELVION 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

IDELVION 3500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

IDELVION 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU rekombinantnog fuzijskog proteina koagulacijskog faktora IX i albumina (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 100 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

IDELVION 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU rekombinantnog fuzijskog proteina koagulacijskog faktora IX i albumina (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 200 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

IDELVION 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU rekombinantnog fuzijskog proteina koagulacijskog faktora IX i albumina (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 400 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

IDELVION 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU rekombinantnog fuzijskog proteina koagulacijskog faktora IX i albumina (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 400 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

IDELVION 3500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 3500 IU rekombinantnog fuzijskog proteina koagulacijskog faktora IX i albumina (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 700 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

Aktivnost (IU) se određuje uz pomoć jednostupanjskog koagulacijskog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka IDELVION je otprilike 54 – 85 IU/mg proteina.

Albutrepenonakog alfa je pročišćen protein proizveden tehnologijom rekombinantne DNA, stvoren genskom fuzijom rekombinantnog albumina s rekombinantnim koagulacijskim faktorom IX. Genska fuzija cDNA humanog albumina i cDNA humanog koagulacijskog faktora IX omogućuje proizvodnju proteina u obliku jednog cjelovitog rekombinantnog proteina te osigurava homogenost lijeka izbjegavanjem kemijske konjugacije. Dio koji čini rekombinantni faktor IX identičan je alelnom obliku Thr148 faktora IX dobivenog iz plazme. Raskidiva poveznica između molekule rekombinantnog faktora IX i molekule albumina dobivena je od endogenog “aktivacijskog peptida” u nativnom faktoru IX.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna rekonstituirana bočica od 250 IU, 500 IU ili 1000 IU sadrži 4,3 mg natrija.

Jedna rekonstituirana bočica od 2000 IU ili 3500 IU sadrži 8,6 mg natrija (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak svjetložute do bijele boje i bistro, bezbojno otapalo za otopinu za injekciju.

pH: 6,6 – 7,2

Osmolalnost:

IDELVION 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
175 – 215 mOsm/kg.

IDELVION 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
260 – 300 mOsm/kg.

IDELVION 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
260 – 300 mOsm/kg.

IDELVION 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
260 – 300 mOsm/kg.

IDELVION 3500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
260 – 300 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (urođenim nedostatkom faktora IX).

IDELVION se može koristiti u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije B.

Praćenje liječenja

Tijekom liječenja preporučuje se odgovarajuće određivanje vrijednosti faktora IX kako bi se mogla odrediti doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu imati različite odgovore na faktor IX, pri čemu se postižu različiti poluvjekovi i različite razine povrata. Dozu koja se temelji na tjelesnoj težini možda će biti potrebno prilagoditi u pothranjenih bolesnika ili bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom. Osobito u slučaju većih kirurških zahvata, prije nego je potrebno precizno pratiti nadomjesnu terapiju uz pomoć analize koagulacije (određivanja aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kada se za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika koristi *in vitro* jednostupanjski koagulacijski test utemeljen na tromboplastinskom vremenu (aPTV), na rezultate aktivnosti faktora IX u plazmi mogu značajno utjecati i vrsta reagensa za određivanje aPTV-a i referentni standard koji se koriste u testu. Rezultati jednostupanjskog koagulacijskog testa u kojem se za određivanje aPTV-a koristi reagens na bazi kaolina ili reagens *Actin FS* vjerojatno će pokazati nižu razinu aktivnosti od stvarne. To je osobito važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa koji se koriste u testu.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora IX, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom SZO-a za lijekove koji sadrže faktor IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu vrijednost u ljudskoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (IU) aktivnosti faktora IX jednaka je količini faktora IX u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje po potrebi

Izračun potrebne doze faktora IX temelji se na empirijskom saznanju da 1 IU faktora IX po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora IX u plazmi za prosječno 1,3 IU/dl (1,3% normalne aktivnosti) u bolesnika u dobi ≥ 12 godina odnosno za 1,0 IU/dl (1,0% normalne aktivnosti) u bolesnika u dobi < 12 godina. Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Potrebna doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje vrijednosti faktora IX (% normalne vrijednosti ili IU/dl) x {recipročna vrijednost primijećenog povrata (IU/kg na IU/dl)}

Očekivano povećanje vrijednosti faktora IX (IU/dl ili % normalne vrijednosti) = Doza (IU) x Povrat (IU/dl na IU/kg)/tjelesna težina (kg)

Količina koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek se moraju uskladiti s kliničkom učinkovitošću u pojedinom slučaju.

Bolesnici u dobi < 12 godina

Za prirast po jedinici doze od 1 IU/dl na 1 IU/kg, doza se izračunava na sljedeći način:

Potrebna doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje vrijednosti faktora IX (IU/dl) x 1 dl/kg

Primjer

1. U bolesnika tjelesne težine 20 kg s teškom hemofilijom B potrebno je postići vršnu vrijednost od 50% normalne vrijednosti. Prikladna doza bila bi $20 \text{ kg} \times 50 \text{ IU/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ IU}$.
2. Očekuje se da će doza lijeka IDELVION od 1000 IU, primijenjena bolesniku tjelesne težine 25 kg, dovesti do povećanja vršne vrijednosti faktora IX nakon injekcije za $1000 \text{ IU} / 25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (IU/dl na IU/kg)} = 40 \text{ IU/dl}$ (40% normalne vrijednosti).

Bolesnici u dobi ≥ 12 godina

Za prirast po jedinici doze od 1,3 IU/dl na 1 IU/kg, doza se izračunava na sljedeći način:

Potrebna doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje vrijednosti faktora IX (IU/dl) x 0,77 dl/kg

Primjer

3. U bolesnika tjelesne težine 80 kg s teškom hemofilijom B potrebno je postići vršnu vrijednost od 50% normalne vrijednosti. Prikladna doza bila bi $80 \text{ kg} \times 50 \text{ IU/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ IU}$.
4. Očekuje se da će doza lijeka IDELVION od 2000 IU, primijenjena bolesniku tjelesne težine 80 kg, dovesti do povećanja vršne vrijednosti faktora IX nakon injekcije za $2000 \text{ IU} \times 1,3 \text{ (IU/dl na IU/kg)} / 80 \text{ kg} = 32,5 \text{ IU/dl}$ (32,5% normalne vrijednosti).

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora IX ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izražene u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća se tablica može koristiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna vrijednost faktora IX (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u> Blaga ili umjerena hemartroza, krvarenje u mišiću (osim bočno-slabinskog mišića) ili krvarenje u usnoj šupljini	30 – 60	Jedna bi doza trebala biti dovoljna kod većine krvarenja. Nakon 24 – 72 sata može se primijeniti doza održavanja ako su i dalje prisutni znakovi krvarenja.
<u>Značajno krvarenje</u> Krvarenja opasna po život, krvarenje duboko u mišiću uključujući bočno-slabinski mišić	60 – 100	Ponavljati svakih 24 – 72 sata tijekom prvih tjedan dana, a zatim primjenjivati dozu održavanja jedanput na tjedan dok se ne zaustavi krvarenje i postigne zacjeljenje.
<u>Manji kirurški zahvat</u> Uključujući nekomplikirano vađenje zuba	50 – 80 (preoperativno i postoperativno)	Jedna bi doza mogla biti dovoljna kod većine manjih kirurških zahvata. Ako je potrebno, nakon 24 – 72 sata može se početi primjenjivati doza održavanja dok se ne zaustavi krvarenje i postigne zacjeljenje.
<u>Veći kirurški zahvati</u>	60 – 100 (preoperativno i postoperativno)	Ponavljati svakih 24 – 72 sata tijekom prvih tjedan dana, a zatim primjenjivati dozu održavanja 1 – 2 puta na tjedan dok se ne zaustavi krvarenje i postigne zacjeljenje.

Profilaksa

Za dugoročnu profilaksu protiv krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom B uobičajena doza je 35 do 50 IU/kg jednom tjedno.

Neki bolesnici, koji su postigli dobru kontrolu primjenom lijeka jednom tjedno, mogu se liječiti s do 75 IU/kg u intervalu od 10 do 14 dana. Bolesnicima iznad 18 godina može se razmotriti daljnji produžetak intervala liječenja (vidjeti dio 5.1).

U nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, možda će biti potrebni kraći intervali između doziranja ili veće doze.

Nakon epizode krvarenja tijekom profilakse bolesnici trebaju održavati svoj režim profilakse što je više moguće, s 2 doze lijeka IDELVION primijenjene u razmaku od najmanje 24 sata ali i duže ako se tako smatra prikladnijim za bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Preporučeni režim doziranja za dugotrajnu profilaksu je 35 do 50 IU/kg jednom tjedno (vidjeti dio 5.1 i 5.2). Za adolescente u dobi od 12 i više godina preporuke za doziranje su jednake kao i u odraslih (vidjeti gore).

Način primjene

Intravenska primjena.

Rekonstituirani pripravak treba primijeniti u obliku spore intravenske injekcije brzinom koja je ugodna za bolesnika i koja ne smije biti veća od 5 ml/min.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Kod primjene lijeka IDELVION moguća je pojava reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima treba savjetovati da odmah prestanu primjenjivati lijek i obrate se svom liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka potrebno je primijeniti standardno liječenje za šok.

Inhibitori

Nakon ponovljenog liječenja lijekovima koji sadrže humani koagulacijski faktor IX, bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg razvoja neutralizirajućih protutijela (inhibitora), čiju količinu treba odrediti u Bethesda jedinicama (BU) uz pomoć odgovarajućih bioloških testova. Razvoj inhibitora na faktor IX prijavljen je tijekom nadomjesne terapije lijekom IDELVION u liječenju hemofilije B.

U literaturi su prijavljeni slučajevi koji pokazuju korelaciju između razvoja inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga u bolesnika s alergijskim reakcijama treba ispitati moguću prisutnost inhibitora. Treba napomenuti da bolesnici s inhibitorima faktora IX mogu imati povećan rizik od anafilaksije pri ponovnom izlaganju faktoru IX.

Zbog rizika od alergijskih reakcija kod primjene lijekova koji sadrže faktor IX, prve primjene faktora IX, sukladno procjeni nadležnog liječnika, trebaju se odvijati pod liječničkim nadzorom u uvjetima u kojima se može pružiti odgovarajuća medicinska skrb u slučaju alergijskih reakcija.

Tromboembolija

Kada se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika s jetrenom bolešću, bolesnika nakon operacije, novorođenčadi ili bolesnika s rizikom za razvoj trombotskih pojava ili diseminirane intravaskularne koagulacije (potrošne koagulopatije), zbog mogućeg rizika od trombotskih komplikacija potrebno je uvesti klinički nadzor kako bi se uočili rani znakovi trombotske i potrošne koagulopatije, uz odgovarajuće biološko testiranje. U svakoj od tih situacija se korist liječenja lijekom IDELVION mora odvagati u odnosu na rizik od navedenih komplikacija.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim faktorima kardiovaskularnog rizika nadomjesna terapija faktorom IX može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski pristup, treba razmotriti rizik od mogućih komplikacija povezanih s takvim pristupom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu uvođenja katetera.

Starije osobe

U klinička ispitivanja lijeka IDELVION nisu bili uključeni ispitanici u dobi od 65 ili više godina. Nije poznato odgovaraju li te osobe na lijek drugačije od mlađih ispitanika.

Indukcija imunološke tolerancije

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka IDELVION za indukciju imunološke tolerancije nisu ustanovljene.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži do 8,6 mg natrija po bočici, što odgovara 0,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle i na djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu prijavljene interakcije između lijekova koji sadrže ljudski koagulacijski faktor IX (rDNA) i drugih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja učinka faktora IX na reprodukciju u životinja. Budući da se hemofilija B rijetko javlja u žena, iskustva s primjenom faktora IX tijekom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Stoga se tijekom trudnoće i dojenja faktor IX smije primjenjivati samo ako je to jasno indicirano.

Nema podataka o učincima faktora IX na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IDELVION ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, navale vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) primijećene su rijetko, a u nekim slučajevima mogu uznapredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U nekim su slučajevima te reakcije uznapredovale do teške anafilaksije, a njihov je nastup bio vremenski blisko povezan s razvojem inhibitora faktora IX (vidjeti i dio 4.4). Prijavljen je nefrotski sindrom nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije u bolesnika oboljelih od hemofilije B koji su imali inhibitore faktora IX i alergijske reakcije u anamnezi.

Razvoj protutijela na proteine hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti je vrlo rijetko primijećen.

U bolesnika s hemofilijom B mogu se razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitori) na faktor IX. Ako se takvi inhibitori razviju, stanje se manifestira kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za liječenje hemofilije. Jedan slučaj inhibitora visokog titra zabilježen je u kliničkom ispitivanju koje je ocjenjivalo prethodno neliječene bolesnike. Razvoj inhibitora opažen je u prethodno liječenih bolesnika u razdoblju nakon stavljanja lijeka IDELVION u promet.

Postoji mogući rizik od epizoda tromboembolije nakon primjene lijekova koji sadrže faktor IX; taj je rizik viši kod primjene pripravaka niske čistoće. Primjena lijekova koji sadrže faktor IX niske čistoće povezana je sa slučajevima infarkta miokarda, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i plućne embolije. Primjena faktora IX visoke čistoće rijetko se povezuje s takvim nuspojavama.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (klasifikacija organskih sustava i razina preporučenog pojma). U tablici su navedene nuspojave koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili su identificirane tijekom razdoblja praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost po bolesniku
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora IX/ razvoj inhibitora	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
	ekcem	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injekcije	često

Opis odabranih nuspojava

Jedan slučaj inhibitora visokog titra zabilježen je u kliničkom uspitivanju prethodno neliječenih bolesnika (vidjeti dio 5.1). Nema dovoljno podataka da bi se mogle dati informacije o incidenciji inhibitora.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaka kao i u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan simptom predoziranja lijekom IDELVION.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici: Koagulacijski faktor IX, ATK oznaka: B02BD04.

Mehanizam djelovanja

Faktor IX je jednolančani glikoprotein molekularne mase otprilike 68 000 Daltona. To je o vitaminu K ovisan faktor koagulacije i sintetizira se u jetri. Faktor IX aktivira se faktorom XIa u unutarnjem putu koagulacije i kompleksom faktor VII/tkivni faktor u vanjskom putu koagulacije. Aktivirani faktor IX

zajedno s aktiviranim faktorom VIII aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i nastaje ugrušak. Hemofilija B je spolno vezan nasljedni poremećaj koagulacije krvi uslijed smanjenih vrijednosti faktora IX, a uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje može nastati spontano ili kao posljedica slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se vrijednosti faktora IX u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Treba napomenuti da se analizirana stopa krvarenja (engl. *Annualised Bleeding Rate*, ABR) ne može uspoređivati između različitih koncentrata faktora i različitih kliničkih ispitivanja.

Albutrepenonakog alfa je rekombinantni koagulacijski faktor IX. Produljenje poluvijeka albutrepenonakoga alfa i povećana sistemska izloženost (vidjeti dio 5.2) postižu se fuzijom s rekombinantnim albuminom. Albumin je prirodan, inertan prijenosni protein u plazmi, čiji poluvijek iznosi približno 20 dana.

Albutrepenonakog alfa ostaje u krvotoku u nepromijenjenom obliku sve dok se ne aktivira faktor IX. Nakon toga se albumin odcjepljuje, oslobađajući aktivirani faktor IX (faktor IXa) kada je on potreban za koagulaciju.

Opće informacije o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti

Faza 1/2 ispitivanja ocjenjivala je djelotvornost liječenja i prevenciju epizoda krvarenja rIX-FP u 17 ispitanika (od 13 do 46 godina), 13 ispitanika u profilaksi liječenja su primali tjednu profilaksu s lijekom IDELVION približno 11 mjeseci, dok su 4 ispitanika u liječenju po potrebi primala lijek IDELVION po nastanku krvarenja. Svih 85 epizoda krvarenja su uspješno bila liječena s 1 ili 2 doze lijeka IDELVION.

Djelotvornost lijeka IDELVION procijenjena je u nekontroliranom dijelu faze 2/3 ispitivanja otvorenog tipa, u kojem je od ukupno 63 prethodno liječenih muških bolesnika između 12 i 61 godine, primalo lijek IDELVION za profilaksu jednom u 7-, 10- i/ili 14-dnevnom intervalu i/ili za liječenje epizoda krvarenja po potrebi. Svi ispitanici su imali tešku (razina faktora IX <1%) ili umjereno tešku (razina faktora IX ≤2%) hemofiliju B. Četrdeset prethodno liječenih bolesnika je primilo lijek IDELVION za profilaksu.

Bolesnici koji su primili profilaktičko liječenje su krenuli s 35-50 IU/kg jednom tjedno. Podskupina bolesnika bila je prebačena na intervale nastavka liječenja (svakih 10 ili 14 dana) s preporučenom dozom od 75 IU/kg te individualnom prilagodbom. 21 prethodno liječeni bolesnik ostao je na 14-dnevnom intervalu nastavka profilakse zbog dodatnog trajanja liječenja od 98 do 575 (medijan 386) dana. Od tih bolesnika, njih 8 (38%) je iskusilo barem jedno krvarenje tijekom 14-dnevne profilakse, a nisu imali niti jedan događaj krvarenja tijekom profilakse provedene primjenom lijeka jednom tjedno. Medijan analizirane stope krvarenja (ABR) 7. dana profilakse s lijekom IDELVION za sva krvarenja bio je 0,0 (raspon 0-6) te 14. dana profilakse 1,08 (raspon 0-9,1).

Djelotvornost i sigurnost dugotrajne primjene rutinske profilakse je potvrđena u nastavku ispitivanja otvorenog tipa u trajanju od 5 godina. U tom ispitivanju ukupno 59 prethodno liječenih bolesnika u dobi od 12 ili više godina (54 odrasle osobe i 5 adolescenta) su primili lijek IDELVION za profilaksu i/ili za liječenje epizoda krvarenja po potrebi. Bolesnici koji su primili profilaktičko liječenje nastavili su ili započeli liječenje s 35-50 IU/kg jednom tjedno. Podskupina bolesnika bila je prebačena na intervale nastavka liječenja (svakih 10, 14 ili 21 dan) s preporučenom dozom od 75 IU/kg (10 ili 14 dana) ili 100 IU/kg (21 dan). Na kraju ispitivanja 14 prethodno liječenih bolesnika (24%) je bilo na 7-dnevnom intervalu profilakse, a 11 (19%), 25 (42%) i 9 (15%) prethodno liječenih bolesnika je ostalo na 10-, 14- i 21-dnevnom intervalu nastavka profilakse. Tijekom ispitivanja dva prethodno liječena bolesnika (18%) s 21-dnevnim intervalom su zbog povećanih događaja krvarenja prebačena na kraći interval s učestalijim doziranjem. Procijenjeni medijan analizirane stope krvarenja (ABR) 7. dan profilakse s lijekom IDELVION za sva krvarenja bio je 1,3 (raspon 0-8), 14. dan profilakse 0,9 (raspon 0-13) te 21. dan profilakse 0,3 (raspon 0-5).

Trenutno dostupni podaci podupiru interval nastavka liječenja za neke bolesnike iako su potencijalno povezani s povećanim rizikom od krvarenja u usporedbi s režimom primjene jednom tjedno.

Profilaksa i kontrola krvarenja u prethodno liječenih bolesnika ispod 12 godina

Djelotvornost lijeka IDELVION je ocijenjena u ispitivanju faze 3, u kojoj je ukupno 27 prethodno liječenih muških bolesnika između 1. i 10. godine (medijan dobi 6,0 godina), s 12 bolesnika <6 godina, primilo lijek IDELVION u svrhu profilakse i kontrole epizoda krvarenja. Svih 27 bolesnika primali su tjednu profilaksu s lijekom IDELVION sa srednjom vrijednosti vremena ispitivanja od 13,1 mjesec (9,18 mjeseci).

Od 106 epizoda krvarenja, većina (94; 88,7%) je bila liječena s jednom injekcijom, 103; 97,2% su bili liječeni sa 1-2 injekcije. Hemostatska djelotvornost pri rezoluciji krvarenja ocijenjena je izvrsnom ili dobrom u 96% svih epizoda krvarenja.

Djelotvornost i sigurnost dugotrajne primjene rutinske profilakse je potvrđena u nastavku ispitivanja otvorenog tipa u trajanju od 5 godina. U ispitivanju ukupno 24 prethodno liječenih bolesnika ispod 12 godina su primili lijek IDELVION za profilaksu i/ili za liječenje epizoda krvarenja po potrebi. Bolesnici koji su primili profilaktičko liječenje nastavili su liječenje s 35-50 IU/kg jednom tjedno. Podskupina bolesnika bila je prebačena na intervale nastavka liječenja (svakih 10 ili 14 dana) s preporučenom dozom od 75 IU/kg. Na kraju ispitivanja 17 prethodno liječenih bolesnika (71%) je bilo na 7-dnevnom intervalu profilakse, a 3 (12%) i 4 (17%) prethodno liječenih bolesnika je ostalo na 10- i 14-dnevnom intervalu nastavka profilakse. Tijekom ispitivanja četiri prethodno liječena bolesnika (50%) s 14-dnevnim intervalom su zbog povećanih događaja krvarenja prebačena na kraći interval s učestalijim doziranjem. Procijenjeni medijan anualizirane stope krvarenja (ABR) 7. dan profilakse s lijekom IDELVION za sva krvarenja bio je 2,0 (raspon 0-14) te 14. dan profilakse 5,6 (raspon 0-8).

Perioperativna primjena

Sigurnost i djelotvornost kod perioperativne primjene procijenjene su u dva pivotalna ispitivanja faze 3 i u dugotrajnom nastavku ispitivanja. Analiza djelotvornosti po realiziranom protokolu uključila je 30 kirurških zahvata izvedenih u 21 bolesnika u dobi između 5 i 58 godina, podvrgnutih većim ili manjim kirurškim, stomatološkim ili drugim kirurški invazivnim postupcima. Doziranje je bilo individualizirano temeljeno na farmakokinetičkim parametrima i kliničkim odgovoru bolesnika na liječenje. U 96,7% (n=29) kirurških zahvata lijek je primjenjen u jednokratnoj preoperativnoj bolus injekciji u rasponu od 14 do 163 IU/kg. U ocijenjenim postupcima djelotvornost hemostaze je ocijenjena kao izvrsna ili dobra. Tijekom 14-dnevnog postoperativnog razdoblja, bolesnici su primili između 0 i 11 infuzija i ukupnih doza u rasponu od 0 do 444 IU/kg.

Prethodno neliječeni bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka IDELVION procijenjene su u multicentričnom ispitivanju otvorenog tipa u 12 prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika s hemofilijom B ($\leq 2\%$ endogene aktivnosti FIX), od kojih je 11 bilo u rasponu dobi od 0 do 1 godine. Srednji (SD) medijan dana izloženosti bio je 50 (u rasponu od 22 do 146 dana izloženosti), a 8 prethodno neliječenih bolesnika tijekom razdoblja liječenja po potrebi, profilakse, operacijskog i farmakokinetičkog razdoblja ispitivanja postigli su srednji medijan dana izloženosti ≥ 50 .

Svih 12 prethodno neliječenih bolesnika primilo je rutinsku profilaksu, od kojih je 11 bilo na 7-dnevnom intervalu. Ukupni medijan vremena na profilaksi je bio 11,5 mjeseci (raspon: 3,1 do 32,3 mjeseca). U 9 prethodno neliječenih bolesnika na 7-dnevnom intervalu profilakse koji su dosegli > 6 mjeseci liječenja, medijan anualizirane stope krvarenja (ABR) bio je 1,16 (raspon od 0 do 3,1). 5 od 9 prethodno neliječenih bolesnika imalo je anualiziranu stopu krvarenja 0. Medijan mjesečne doze iznosio je 195,9 IU/kg (raspon od 171,8 do 215,6 IU/kg) za 7-dnevni interval profilakse (N = 9). Pet bolesnika primalo je liječenje po potrebi tijekom različitih perioda prije liječenja profilaksom, sa brojem dana izloženosti u rasponu od 1 do 4.

Tijekom cijelog razdoblja ispitivanja, od 37 zapaženih slučajeva krvarenja u 10 prethodno neliječenih bolesnika, 94% su uspješno kontrolirana sa 1 ili 2 infuzije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Populacija odraslih bolesnika

Farmakokinetika lijeka IDELVION ocjenjivala se nakon intravenskih injekcija jednokratnih doza od 25, 50 i 75 IU/kg. Farmakokinetički parametri nakon jednokratne injekcije lijeka IDELVION u dozi od 50 IU/kg (vidjeti tablicu u nastavku) temeljili su se na plazmatskoj aktivnosti faktora IX izmjerenoj jednostupanjskim koagulacijskim testom. Srednja vrijednost aktivnosti faktora IX nakon jednokratne doze lijeka IDELVION od 50 IU/kg izmjerena 7. i 14. dana iznosila je 13,76% odnosno 6,10%.

Ponovljene farmakokinetičke procjene koje su se provodile tijekom razdoblja do 30 tjedana pokazale su stabilan farmakokinetički profil, a prirast po jedinici doze bio je postojan kroz vrijeme.

Za postizanje kontrole krvarenja tijekom profilakse u kliničkim ispitivanjima zabilježene najniže razine iznosile su od 5-10%. Farmakokinetičke simulacije ukazuju da vrijeme potrebno za postizanje 5 % aktivnosti faktora IX u plazmi nakon jednokratne injekcije od 50 IU/kg lijeka IDELVION za odrasle iznosi 12,5 dana.

Farmakokinetički parametri za odrasle bolesnike s teškom hemofilijom (medijan (min, max)) nakon jednokratne injekcije lijeka IDELVION

Farmakokinetički parametri	50 IU/kg (N=22)
Prirast po jedinici doze ^a (IU/dl)/(IU/kg)	1,18 (0,86, 1,86)
C _{max} ^a (IU/dl)	62,7 (40,5, 87,0)
AUC _{0-inf} (h*IU/dl)	6638 (2810, 9921)
Poluvijek eliminacije (t _{1/2}) (h)	95,3 (51,5; 135,7)
CL (ml/h/kg)	0,875 (0,748; 1,294)

a = ispravljeno za osnovne razine

AUC = područje ispod krivulje aktivnost vrijeme faktora IX; CL = klirens prilagođen za tjelesnu težinu;

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri lijeka IDELVION ocjenjivali su se u adolescenata (u dobi od 12 do < 18 godina) te dojenčadi i djece (u dobi od 1 do < 12 godina) nakon intravenske injekcije jednokratne doze od 50 IU/kg. Farmakokinetički parametri (navedeni u nastavku) procjenjivali su se na temelju profila plazmatske aktivnosti faktora IX kroz vrijeme, koji se određivao jednostupanjskim koagulacijskim testom.

Usporedba farmakokinetičkih parametara lijeka IDELVION u djece (medijan [min, max]) nakon jednokratne injekcije lijeka IDELVION u dozi od 50 IU/kg

Farmakokinetički parametri	1 do < 6 godina (N=12)	6 do < 12 godina (N=15)	12 do < 18 godina (N=5)
Prirast po jedinici doze ^a (IU/dl)/(IU/kg)	0,968 (0,660; 1,280)	1,07 (0,70; 1,47)	1,11 (0,84; 1,61)
C _{max} ^a (IU/dl)	48,2 (33,0; 64,0)	50,5 (34,9; 73,6)	55,3 (40,5; 80,3)
AUC _{0-inf} (h*IU/dl)	4301 (2900; 8263)	4718 (3212; 7720)	4804 (2810; 9595)
Poluvijek eliminacije (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 = ispravljen za osnovne razine

AUC = područje ispod krivulje aktivnosti vrijeme faktora IX ; CL = klirens prilagođen za tjelesnu težinu

Za postizanje kontrole krvarenja tijekom profilakse u kliničkim ispitivanjima zabilježene najniže razine iznosile su od 5-10%. Farmakokinetičke simulacije ukazuju da vrijeme potrebno za postizanje 5 % aktivnosti faktora IX u plazmi nakon jednokratne injekcije od 50 IU/kg lijekom IDELVION iznosi 7 dana za 1 - <6 godina, 9 dana za 6 - <12 godina i 11 dana za 12 - <18 godina starosti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza, genotoksičnosti, trombogenosti i lokalne podnošljivosti.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

natrijev citrat

polisorbat 80

manitol

saharoza

kloridna kiselina (za podešavanje pH).

Otapalo:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Treba upotrijebiti samo priložene setove za injekciju; u protivnom liječenje može biti neuspješno zbog adsorpcije ljudskog faktora koagulacije IX na unutarnje površine nekih pribora za injekciju.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije kemijska i fizička stabilnost dokazane su tijekom 8 sati na temperaturi od 2 - 25°C. S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

IDELVION 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (250 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna ili klorbutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

IDELVION 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (500 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna ili klorbutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

IDELVION 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (1000 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna ili klorbutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

IDELVION 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (2000 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna ili klorbutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

IDELVION 3500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (3500 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (brombutilna ili klorbutilna guma), pločicom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

Opis lijeka

Jedno pakiranje sadrži:

IDELVION 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočicu s praškom

1 bočicu s 2,5 ml vode za injekcije

1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Jedno unutarnje pakiranje sadrži:

1 štrcaljku od 5 ml za jednokratnu uporabu

1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

IDELVION 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočicu s praškom
1 bočicu s 2,5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20
Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 5 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

IDELVION 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočicu s praškom
1 bočicu s 2,5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20
Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 5 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

IDELVION 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočicu s praškom
1 bočicu s 5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20
Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

IDELVION 3500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočicu s praškom
1 bočicu s 5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20
Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

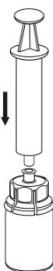
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće upute

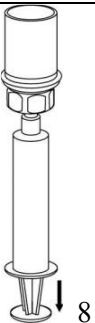
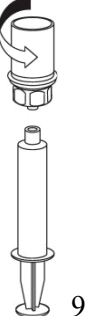
- Rekonstituirana otopina mora biti bistra ili blago opalescentna te žuta do bezbojna. Nakon filtriranja/izvlačenja (vidjeti u nastavku), rekonstituirani lijek treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li vidljive čestice i je li promijenio boju.
- Otopina se ne smije upotrijebiti ako je mutna ili ako sadrži taloge.
- Rekonstitucija i izvlačenje moraju se provesti u aseptičnim uvjetima.

Rekonstitucija

Zagrijte otapalo na sobnu temperaturu (ispod 25°C). Prije otvaranja Mix2Vial pakiranja uklonite zatvarače s bočice s lijekom IDELVION i bočice s otapalom te obrišite čepove antiseptičkom otopinom i pričekajte da se osuše.

 1	1. Mix2Vial otvorite odljepljivanjem zaštitnog zatvarača. Nemojte izvaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!
 2	2. Bočicu s otapalom stavite na ravnu i čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak na kraju plavog nastavka ravno dolje kroz čep bočice s otapalom.
 3	3. Pažljivo uklonite blister pakiranje sa seta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći okomito prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i set Mix2Vial.
 4	4. Bočicu s IDELVIONOM stavite na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim setom Mix2Vial i gurnite šiljak na kraju prozirnog nastavka ravno dolje kroz čep bočice s IDELVIONOM . Otapalo će automatski početi teći u bočicu IDELVIONA .
 5	5. Jednom rukom uhvatite dio seta Mix2Vial na koji je pričvršćena bočica s IDELVIONOM, a drugom rukom onaj na koji je pričvršćena bočica s otapalom i pažljivo ga razdvojite na dva dijela odvijanjem u smjeru obrnutom od kazaljke na satu. Bacite bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.
 6	6. Nježno okrećite bočicu s IDELVIONOM s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte je tresti.
 7	7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Držeći bočicu s IDELVIONOM uspravno, pričvrstite štrcaljku na navojni spoj ('Luer Lock') nastavka Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s IDELVIONOM.

Uvlačenje i primjena

	8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema unatrag.
	9. Nakon što ste izvukli otopinu u štrcaljku, čvrsto uhvatite štrcaljku za tijelo (držeći klip štrcaljke okrenutim prema dolje) i odvojite prozirni nastavak Mix2Vial od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

Treba paziti da krv ne dospije u štrcaljku s lijekom jer tada postoji rizik da ona u štrcaljki koagulira i da se bolesniku injiciraju fibrinski ugrušci.

Rekonstituirana IDELVION otopina se ne smije razrjeđivati.

Rekonstituiranu otopinu treba primijeniti sporom intravenskom injekcijom. Brzinu primjene treba odrediti prema razini podnošljivosti u bolesnika, do najviše 5 ml/min.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04.
veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama Plana.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 250 IU****1. NAZIV LIJEKA**

IDELVION 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

albutrepenonakog alfa 250 IU (100 IU/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: natrijev citrat, polisorbit 80, manitol, saharoza, HCl
Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 250 IU albutrepenonakoga alfa
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 5 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1095/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IDELVION 250 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM OD 250 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IDELVION 250 IU prašak za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE S 2,5 ml OTAPALA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 500 IU****1. NAZIV LIJEKA**

IDELVION 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

albutrepenonakog alfa 500 IU (200 IU/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: natrijev citrat, polisorbat 80, manitol, saharoza, HCl
Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 500 IU albutrepenonakoga alfa
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 5 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1095/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IDELVION 500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM OD 500 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IDELVION 500 IU prašak za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE S 2,5 ml OTAPALA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 1000 IU****1. NAZIV LIJEKA**

IDELVION 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

albutrepenonakog alfa 1000 IU (400 IU/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: natrijev citrat, polisorbat 80, manitol, saharoza, HCl
Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 1000 IU albutrepenonakoga alfa
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 5 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1095/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IDELVION 1000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM OD 1000 IU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IDELVION 1000 IU prašak za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE S 2,5 ml OTAPALA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 2000 IU

1. NAZIV LIJEKA

IDELVION 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

albutrepenonakog alfa 2000 IU (400 IU/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: natrijev citrat, polisorbit 80, manitol, saharoza, HCl
Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 2000 IU albutrepenonakoga alfa
1 bočica s 5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1095/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

IDELVION 2000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM OD 2000 IU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IDELVION 2000 IU prašak za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE S 5 ml OTAPALA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 3500 IU****1. NAZIV LIJEKA**

IDELVION 3500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

albutrepenonakog alfa 3500 IU (700 IU/ml nakon rekonstitucije)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: natrijev citrat, polisorbat 80, manitol, saharoza, HCl
Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 3500 IU albutrepenonakoga alfa
1 bočica s 5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Jedno unutarnje pakiranje sadrži:
1 štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1095/009

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IDELVION 3500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM OD 3500 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IDELVION 3500 IU prašak za otopinu za injekciju
albutrepenonakog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE S 5 ml OTAPALA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE PAKIRANJE SETA ZA PRIMJENU (UNUTARNJA KUTIJA)
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Set za primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

CSL Behring

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

IDELVION 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
IDELVION 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
IDELVION 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
IDELVION 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
IDELVION 3500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je IDELVION i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IDELVION
3. Kako primjenjivati IDELVION
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IDELVION
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IDELVION i za što se koristi

Što je IDELVION?

IDELVION je lijek za hemofiliju koji zamjenjuje prirodni faktor zgrušavanja (koagulacije) krvi IX. Djelatna tvar u lijeku IDELVION je albutrepenonakog alfa (rekombinantni fuzijski protein koagulacijskog faktora IX i albumina [rIX-FP]).

Faktor IX sudjeluje u zgrušavanju krvi. Bolesnici s hemofilijom B imaju nedostatak faktora IX što znači da im se krv ne zgrušava dovoljno brzo pa postoji povećana sklonost krvarenju. IDELVION djeluje tako da nadomješta faktor IX u bolesnika s hemofilijom B i omogućuje zgrušavanje krvi.

Za što se IDELVION koristi?

IDELVION se koristi za sprječavanje ili zaustavljanje krvarenja koje uzrokuje nedostatna količina faktora IX u bolesnika svih dobnih skupina s hemofilijom B (koja se još naziva i prirođenim nedostatkom faktora IX ili Christmasovom bolešću).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IDELVION

Nemojte primjenjivati IDELVION

- ako ste alergični na djelatnu tvar (albutrepenonakog alfa) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na proteine hrčka.

Upozorenja i mjere opreza

Strogo se preporučuje zabilježiti naziv i broj serije lijeka prilikom svake primjene lijeka IDELVION kako bi se pratili lijekovi i brojevi serija koj se primjenjuju.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite IDELVION.

- Moguće su alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti). Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima (pogledajte odlomak “Nemojte primjenjivati IDELVION”). **Ako se pojave simptomi alergijske reakcije, odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i javite se svom liječniku ili centru u kojem se liječite. Liječnik bi Vas trebao upozoriti na rane znakove reakcija preosjetljivosti.** Oni uključuju koprivnjaču, generalizirani kožni osip, stezanje u prsnom košu, piskanje pri disanju, nizak krvni tlak (hipotenzija) i anafilaksiju (ozbiljnu alergijsku reakciju koja uzrokuje vrlo otežano disanje ili omaglicu).
- Zbog rizika od alergijskih reakcija kod liječenja faktorom IX, početne doze lijeka IDELVION moraju se primijeniti pod liječničkim nadzorom u uvjetima u kojima se može pružiti odgovarajuća medicinska skrb u slučaju alergijskih reakcija.
- Nastanak **inhibitora** (neutralizirajućih protutijela) poznata je komplikacija prijavljena tijekom liječenja lijekom IDELVION. Inhibitori čine liječenje nedjelotvornim. Ako primjenom lijeka IDELVION ne uspijevate kontrolirati krvarenje, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Trebat će Vas redovito nadzirati zbog mogućeg razvoja inhibitora.
- Ako patite od bolesti jetre ili srca ili ako ste nedavno imali veći kirurški zahvat, obavijestite o tome Vašeg liječnika jer postoji povećani rizik od komplikacija sa zgrušavanjem krvi (koagulacijom).
- Ako Vam treba centralni venski kateter (CVAD za injekciju lijeka IDELVIO), Vaš liječnik mora uzeti u obzir rizik od komplikacija, uključujući lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.

Drugi lijekovi i IDELVION

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.
- Tijekom trudnoće i dojenja IDELVION se smije primjenjivati samo ako je to uistinu potrebno.

Upravljanje vozilima i strojevima

IDELVION ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

IDELVION sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 8,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakoj bočici. To odgovara 0,4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati IDELVION

Vaše liječenje mora započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva s liječenjem poremećaja zgrušavanja krvi. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Vaš liječnik će izračunati dozu lijeka IDELVION koja Vam je potrebna. Količina lijeka IDELVION koju morate primijeniti i trajanje liječenja ovise o:

- težini bolesti
- mjestu i jačini krvarenja
- Vašem kliničkom stanju i odgovoru

- Vašoj tjelesnoj težini

IDELVION se primjenjuje kao injekcija u venu (intravenski, i.v.) nakon što Vaš liječnik ili medicinska sestra rekonstituiraju prašak s otapalom. Također je moguće da Vi ili netko drugi primijenite IDELVION kao intravensku injekciju, ali tek nakon odgovarajuće edukacije.

Ako primijenite više lijeka IDELVION nego što ste trebali

Ako injicirate više lijeka IDELVION nego što Vam je liječnik preporučio, odmah se javite svom liječniku.

Ako prestanete primjenjivati IDELVION

Nemojte prestati primjenjivati IDELVION bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Rekonstitucija i primjena

Opće upute

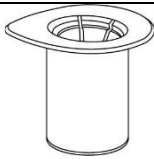
- Prašak se mora pomiješati s otapalom (tekućinom) i izvući iz bočice čuvajući lijek sterilnim (bez bakterija). Vaš liječnik će Vam pokazati kako pripremiti otopinu lijeka i kako ju pravilno izvući iz bočice.
- IDELVION se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim onih navedenih u dijelu 6.
- Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna te žuta do bezbojna, tj. može se sjajiti kada se usmjeri prema svjetlosti, ali ne smije sadržavati vidljive čestice. Nakon filtriranja ili izvlačenja (pogledajte u nastavku), otopinu prije primjene treba vizualno pregledati. Nemojte primijeniti otopinu ako je zamućena ili sadrži pahuljice ili čestice.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima i uputama liječnika.

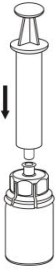
Rekonstitucija

Prije nego što otvorite bočice, zagrijte IDELVION prašak i tekućinu na sobnu ili tjelesnu temperaturu. To možete učiniti tako da bočice ostavite na sobnoj temperaturi približno jedan sat ili tako da ih držite u ruci nekoliko minuta.

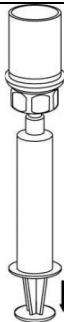
NEMOJTE izlagati bočice izravnoj toplini. Bočice se ne smiju zagrijavati na temperaturu veću od tjelesne temperature (37°C).

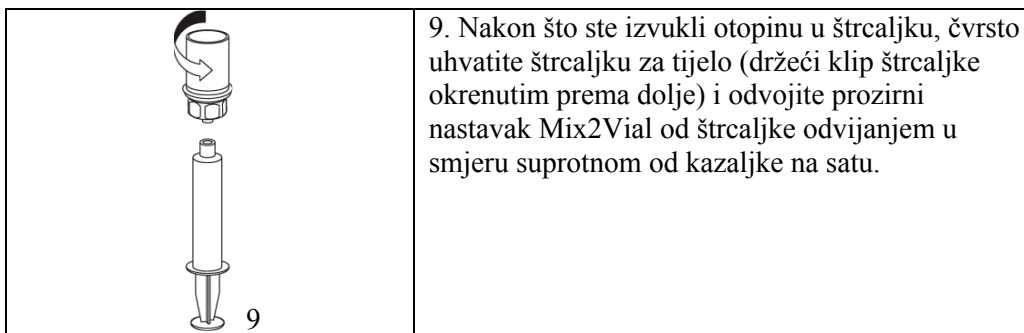
Pažljivo uklonite zaštitne zatvarače s bočica te očistite izložene gumene čepove tupferom natopljenim alkoholom. Pričekajte da se bočice osuše prije nego što otvorite Mix2Vial pakiranje (koje sadrži sustav za prijenos s filtrom), a zatim slijedite upute u nastavku.

 1	1. Mix2Vial otvorite odljepljivanjem zaštitnog pokrova. Nemojte vaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!
 2	2. Bočicu s otapalom stavite na ravnu i čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak na kraju plavog nastavka ravno dolje kroz čep bočice s otapalom.

 3	3. Pažljivo uklonite blister pakiranje sa seta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći okomito prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i set Mix2Vial.
 4	4. Bočicu s IDELVIONOM stavite na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim setom Mix2Vial i gurnite šiljak na kraju prozirnog nastavka ravno dolje kroz čep bočice s IDELVIONOM. Otapalo će automatski početi teći u bočicu lijeka.
 5	5. Jednom rukom uhvatite dio seta Mix2Vial na koji je pričvršćena bočica s IDELVIONOM, a drugom rukom onaj na koji je pričvršćena bočica s otapalom i pažljivo ga razdvojite na dva dijela odvijanjem u smjeru obrnutom od kazaljke na satu. Bacite bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.
 6	6. Nježno okrećite bočicu s IDELVIONOM s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte je tresti.
 7	7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Držeći bočicu s IDELVIONOM uspravno, pričvrstite štrcaljku na navojni spoj ('Luer Lock') nastavka Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s IDELVIONOM.

Uvlačenje i primjena

 8	8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema unatrag.
--	--



Upotrijebite set za venepunkciju (ubadanje igle u venu) koji dolazi s lijekom i uvedite iglu u venu. Pustite da krv poteče prema kraju cjevčice. Pričvrstite štrcaljku na navojni, priključni dio seta za venepunkciju. **Polako injicirajte pripremljenu otopinu (brzinom koja je Vama ugodna, do najviše 5 ml/min) u venu** prema uputama koje Vam je dao Vaš liječnik. Pripazite da krv ne uđe u štrcaljku u kojoj se nalazi lijek.

Pripazite na sve nuspojave koje bi se mogle odmah pojaviti. Ako nastupi bilo koja nuspojava koja bi mogla biti povezana s primjenom lijeka IDELVION, injekcija se mora prekinuti (pogledajte i djelove 2 i 4).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite svom liječniku:

- **ako primijetite simptome alergijskih reakcija (pogledajte u nastavku)**
- **ako primijetite da je lijek prestao pravilno djelovati**

Sljedeće su nuspojave primijećene kod primjene lijekova koji sadrže faktor IX:

- Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa (često), koje mogu uključivati sljedeće simptome: koprivnjaču, kožni osip (generalizirana urtikarija), stezanje u prsnoj koži, piskanje pri disanju, nizak krvni tlak (hipotenzija) i anafilaksiju (ozbiljna reakcija koja uzrokuje teške poteškoće u disanju ili omaglicu). Ako se oni pojave, odmah prestanite primjenjivati lijek i javite se svom liječniku.
- Inhibitori: lijek je prestao pravilno djelovati (neprekidno krvarenje). Može se razviti inhibitor faktora IX (neutralizirajuće protutijelo) (učestalost nepoznata) i tada faktor IX više neće pravilno djelovati. Ako se to dogodi, odmah prestanite primjenjivati lijek i javite se svom liječniku.

Sljedeće su nuspojave primijećene **često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) kod primjene lijeka IDELVION:

- glavobolja
- reakcije na mjestu primjene
- omaglica
- osip

Sljedeće su se nuspojave javile **manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- ekcem

- **Nuspojave u djece i adolescenata**

Očekuje se da će nuspojave u djece biti iste kao i u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati IDELVION

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Poželjno je odmah primijeniti pripremljeni lijek.
- Ako se pripremljeni lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IDELVION sadrži

Djelatna tvar je:

250 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 100 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

500 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 200 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

1000 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 400 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

2000 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 400 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

3500 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 700 IU/ml albutrepenonakoga alfa.

Drugi sastojci su:

natrijev citrat, polisorbit 80, manitol, saharoza i kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Pogledajte zadnji odlomak u dijelu 2.

Otapalo: voda za injekcije

Kako IDELVION izgleda i sadržaj pakiranja

IDELVION dolazi u obliku praška svjetložute do bijele boje, zajedno s vodom za injekcije kao otapalom.

Pripremljena otopina mora biti bistra do blago opalescentna te žuta do bezbojna, tj. može se sjajiti kada se usmjeri prema svjetlosti, ali ne smije sadržavati vidljive čestice.

Opis lijeka

Jedno pakiranje s 250, 500 ili 1000 IU sadrži:

1 bočicu s praškom

1 bočicu s 2,5 ml vode za injekcije

1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Jedno unutarnje pakiranje sadrži:

1 štrcaljku od 5 ml za jednokratnu uporabu

1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

Jedno pakiranje s 2000 IU ili 3500 IU sadrži:

1 bočicu s praškom
1 bočicu s 5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Jedno unutarnje pakiranje sadrži:

1 štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu
1 set za venepunkciju
2 tupfera natopljena alkoholom
1 nesterilan flaster

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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
Tlf: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

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 1040

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 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

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

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 Healthcare srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o.-podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora IX, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom SZO-a za lijekove koji sadrže faktor IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu vrijednost u ljudskoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na internacionalni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (IU) aktivnosti faktora IX jednaka je količini faktora IX u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje po potrebi

Izračun potrebne doze faktora IX temelji se na empirijskom saznanju da 1 IU faktora IX po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora IX u plazmi za prosječno 1,3 IU/dl (1,3% normalne aktivnosti) u bolesnika u dobi ≥ 12 godina, odnosno za 1,0 IU/dl (1,0% normalne aktivnosti) u bolesnika u dobi < 12 godina. Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Potrebna doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje vrijednosti faktora IX (% normalne vrijednosti ili IU/dl) x {recipročna vrijednost primijećenog povrata (IU/kg na IU/dl)}

Očekivano povećanje vrijednosti faktora IX (IU/dl ili % normalne vrijednosti) = Doza (IU) x Povrat (IU/dl na IU/kg)/tjelesna težina (kg)

Količina koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek se moraju uskladiti s kliničkom učinkovitošću u pojedinom slučaju.

Bolesnici u dobi < 12 godina

Za prirast po jedinici doze od 1 IU/dl na 1 IU/kg, doza se izračunava na sljedeći način:

Potrebna doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje vrijednosti faktora IX (IU/dl) x 1 dl/kg

Primjer

1. U bolesnika tjelesne težine 20 kg s teškom hemofilijom B potrebno je postići vršnu vrijednost od 50% normalne vrijednosti. Prikladna doza bila bi $20 \text{ kg} \times 50 \text{ IU/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ IU}$.
2. Očekuje se da će doza lijeka IDELVION od 1000 IU, primijenjena bolesniku tjelesne težine 25 kg, dovesti do povećanja vršne vrijednosti faktora IX nakon injekcije za $1000 \text{ IU} / 25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (IU/dl na IU/kg)} = 40 \text{ IU/dl}$ (40% normalne vrijednosti).

Bolesnici u dobi ≥ 12 godina

Za prirast po jedinici doze od 1,3 IU/dl na 1 IU/kg, doza se izračunava na sljedeći način:

Potrebna doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje vrijednosti faktora IX (IU/dl) x 0,77 dl/kg

Primjer

3. U bolesnika tjelesne težine 80 kg s teškom hemofilijom B potrebno je postići vršnu vrijednost od 50% normalne vrijednosti. Prikladna doza bila bi $80 \text{ kg} \times 50 \text{ IU/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ IU}$.
4. Očekuje se da će doza lijeka IDELVION od 2000 IU, primijenjena bolesniku tjelesne težine 80 kg, dovesti do povećanja vršne vrijednosti faktora IX nakon injekcije za $2000 \text{ IU} \times 1,3 \text{ (IU/dl na IU/kg)} / 80 \text{ kg} = 32,5 \text{ IU/dl}$ (32,5 % normalne vrijednosti).

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora IX ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izražene u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća se tablica može koristiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna vrijednost faktora IX (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u> Blaga ili umjerena hemartroza, krvarenje u mišiću (osim bočno-slabinskog mišića) ili krvarenje u usnoj šupljini	30 – 60	Jedna bi doza trebala biti dovoljna kod većine krvarenja. Nakon 24 – 72 sata može se primijeniti doza održavanja ako su i dalje prisutni znakovi krvarenja.

<u>Značajno krvarenje</u> Krvarenja opasna po život, krvarenje duboko u mišiću uključujući bočno-slabinski mišić)	60 – 100	Ponavljati svakih 24 – 72 sata tijekom prvih tjedan dana, a zatim primjenjivati dozu održavanja jedanput na tjedan dok se ne zaustavi krvarenje i postigne zacjeljenje.
<u>Manji kirurški zahvat</u> Uključujući nekomplikirano vađenje zuba	50 – 80 (preoperativno i postoperativno)	Jedna bi doza mogla biti dovoljna kod većine manjih kirurških zahvata. Ako je potrebno, nakon 24 – 72 sata može se početi primjenjivati doza održavanja dok se ne zaustavi krvarenje i postigne zacjeljenje.
<u>Veći kirurški zahvati</u>	60 – 100 (preoperativno i postoperativno)	Ponavljati svakih 24 – 72 sata tijekom prvih tjedan dana, a zatim primjenjivati dozu održavanja 1 – 2 puta na tjedan dok se ne zaustavi krvarenje i postigne zacjeljenje.

Profilaksa

Za dugoročnu profilaksu protiv krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom B, uobičajene doze su 35 do 50 IU/kg jednom tjedno.

Neki bolesnici, koji su postigli dobru kontrolu primjenom lijeka jednom tjedno, mogu se liječiti s do 75 IU/kg u intervalu od 10 do 14 dana. Bolesnicima iznad 18 godina može se razmotriti daljnji nastavak intervala liječenja.

U nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, možda će biti potrebni kraći intervali između doziranja ili veće doze.

Nakon epizode krvarenja tijekom profilakse bolesnici trebaju održavati svoj režim profilakse što je više moguće, s 2 doze lijeka IDELVION primijenjene u razmaku od najmanje 24 sata ali i duže ako se tako smatra prikladnijim za bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Preporučeni režim doziranja za dugotrajnu profilaksu je 35 do 50 IU/kg jednom tjedno. Za adolescente u dobi od 12 i više godina preporuke za doziranje su jednake kao i u odraslih (vidjeti gore).

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Inhibitori

Nakon ponovljenog liječenja lijekovima koji sadrže humani koagulacijski faktor IX, bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg razvoja neutralizirajućih protutijela (inhibitora), čiju količinu treba odrediti u Bethesda jedinicama (BU) uz pomoć odgovarajućih bioloških testova.

U literaturi su prijavljeni slučajevi koji pokazuju korelaciju između razvoja inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga u bolesnika s alergijskim reakcijama treba ispitati moguću prisutnost inhibitora. Treba napomenuti da bolesnici s inhibitorima faktora IX mogu imati povećan rizik od anafilaksije pri ponovnom izlaganju faktoru IX.

Praćenje liječenja

Tijekom liječenja preporučuje se odgovarajuće određivanje vrijednosti faktora IX kako bi se mogla odrediti doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu imati različite odgovore na faktor IX, pri čemu se postižu različiti poluvjekovi i različite razine povrata.

Dozu koja se temelji na tjelesnoj težini možda će biti potrebno prilagoditi u pothranjenih bolesnika ili bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom. Osobito u slučaju većih kirurških zahvata, prijeko je potrebno precizno pratiti nadomjesnu terapiju uz pomoć analize koagulacije (određivanja aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kada se za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika koristi *in vitro* jednostupanjski koagulacijski test utemeljen na tromboplastinskom vremenu (aPTV), na rezultate aktivnosti faktora IX u plazmi mogu značajno utjecati i vrsta reagensa za određivanje aPTV-a i referentni standard koji se koriste u testu. Rezultati jednostupanjskog koagulacijskog testa u kojem se za određivanje aPTV-a koristi reagens na bazi kaolina ili reagens *Actin FS* vjerojatno će pokazati nižu razinu aktivnosti od stvarne. To je osobito važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa koji se koriste u testu.