

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

IDELVION 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

IDELVION 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

IDELVION 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

IDELVION 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

IDELVION 3500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

IDELVION 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e. rekombinantnega fuzijskega proteina, sestavljenega iz koagulacijskega faktorja IX, povezanega z albuminom (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Po rekonstituciji z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 100 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

IDELVION 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e. rekombinantnega fuzijskega proteina, sestavljenega iz koagulacijskega faktorja IX, povezanega z albuminom (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Po rekonstituciji z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 200 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

IDELVION 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1000 i.e. rekombinantnega fuzijskega proteina, sestavljenega iz koagulacijskega faktorja IX, povezanega z albuminom (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Po rekonstituciji z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 400 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

IDELVION 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2000 i.e. rekombinantnega fuzijskega proteina, sestavljenega iz koagulacijskega faktorja IX, povezanega z albuminom (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 400 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

IDELVION 3500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 3500 i.e. rekombinantnega fuzijskega proteina, sestavljenega iz koagulacijskega faktorja IX, povezanega z albuminom (rIX-FP), (albutrepenonakog alfa). Po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 700 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

Jakost (i.e.) je določena s pomočjo enofaznega testa strjevanja krvi po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila IDELVION je približno 54 – 85 i.e./mg proteinov.

Albutrepenonakog alfa je prečiščena beljakovina, pridobljena s tehnologijo rekombinantne DNA, ki nastane z gensko fuzijo rekombinantnega albumina na rekombinantni koagulacijski faktor IX. Genska fuzija cDNA humanega albumina na cDNA humanega koagulacijskega faktorja IX omogoča beljakovini, da nastane kot samostojna rekombinantna beljakovina in z izogibanjem kemijski konjugaciji zagotavlja homogenost izdelka. Delež rekombinantnega faktorja IX je enak alelni obliki Thr148 iz plazme pridobljenega faktorja IX. Odcepni povezovalci med rekombinantnim faktorjem IX in molekulami albumina je pridobljen iz endogenega "aktivacijskega peptida" v naravnem faktorju IX.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena rekonstituirana viala s po 250 i.e., 500 i.e. ali 1000 i.e. vsebuje 4,3 mg natrija.

Ena rekonstituirana viala s po 2000 i.e. ali 3500 i.e. vsebuje 8,6 mg natrija (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Bledo rumen do bel prašek in bister, brezbarven vehikel za raztopino za injiciranje.

pH: 6,6 - 7,2

Osmolalnost:

IDELVION 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

175 – 215 mOsm/kg

IDELVION 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 3500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

260 – 300 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX).

Zdravilo IDELVION se lahko uporablja za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hemofilije B.

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja IX, kot vodilo za določanje odmerka in pogostnosti ponavljajočih se infuzij. Posamezni bolniki se lahko med seboj razlikujejo pri svojem odzivu na faktor IX, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in različnimi ravni povrnitve aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso. Zlasti pri velikih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja IX v plazmi).

Pri določanju aktivnosti faktorja IX v krvi bolnikov z in vitro enostopenjskim testom strjevanja na osnovi aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), lahko na aktivnost faktorja IX v plazmi pomembno vplivata tako vrsta reagenta za aPTČ kot tudi referenčni standard, ki se uporablja v testu. Merjenje z enofaznim koagulacijskim testom, ki uporablja reagent za aPTČ (aktivirani parcialni tromboplastinski čas) na podlagi kaolina ali reagent Actin FS, bo najverjetneje povzročilo prenizko oceno koagulacijske aktivnosti. To je zlasti pomembno pri menjavi laboratorija in/ali reagentov, ki se uporabljajo v testu.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja IX je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni standard WHO za zdravila faktorja IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi je izražena bodisi kot odstotek (glede na normalno humano plazmo) bodisi v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor IX v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja IX ustreza količini faktorja IX v enem ml normalne humane plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja IX temelji na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja IX na kg telesne mase zviša aktivnost faktorja IX v plazmi za približno 1,3 i.e./dl (1,3 % normalneaktivnosti) pri bolnikih ≥ 12 let in za 1,0 i.e./dl (1,0 % normalneaktivnosti) pri bolnikih < 12 let. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja IX (% normalne vrednosti ali i.e./dl) x {obratna vrednost ugotovljene povrnitve aktivnosti (i.e./kg na i.e./dl)}

Pričakovani dvig faktorja IX (i.e./dl ali % normalne vrednosti) = odmerek (i.e.) x povrnitev aktivnosti (i.e./dl na i.e./kg)/telesna masa (kg)

Uporabljena količina zdravila in pogostnost uporabe naj bosta vedno usmerjena v klinično učinkovitost pri vsakem posameznem bolniku.

Bolniki, stari < 12 let

Za postopno povrnitev aktivnosti 1 i.e./dl na 1 i.e./kg se odmerek izračuna kot sledi:

Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja IX (i.e./dl) x 1 dl/kg

Primer

1. Najvišja raven, ki je 50 % normalne vrednosti, je potrebna pri bolniku s telesno maso 20 kg in hudo hemofilijo B. Ustrezen odmerek bi bil $20 \text{ kg} \times 50 \text{ i.e./dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ i.e.}$
2. Za odmerek 1000 i.e. zdravila IDELVION, uporabljen pri bolniku s telesno maso 25 kg, se pričakuje, da po injiciranju povzroči najvišje zvišanje ravni faktorja IX za $1000 \text{ i.e./25 kg} \times 1,0 \text{ (i.e./dl na i.e./kg)} = 40 \text{ i.e./dl}$ (40 % normalne vrednosti).

Bolniki, stari ≥ 12 let

Za postopno povrnitev aktivnosti 1,3 i.e./dl na 1 i.e./kg, se odmerek izračuna kot sledi:

Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja IX (i.e./dl) x 0,77 dl/kg

Primer

3. Najvišja raven, ki je 50 % normalne vrednosti, je potrebna pri bolniku s telesno maso 80 kg in hudo hemofilijo B. Ustrezen odmerek bi bil $80 \text{ kg} \times 50 \text{ i.e./dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ i.e.}$
4. Za odmerek 2000 i.e. zdravila IDELVION, uporabljen pri bolniku s telesno maso 80 kg, se pričakuje, da po injiciranju povzroči najvišje zvišanje ravni faktorja IX za $2000 \text{ i.e.} \times 1,3 \text{ (i.e./dl na i.e./kg)/80 kg} = 32,5 \text{ i.e./dl}$ (32,5 % normalne vrednosti).

V primeru spodaj navedenih vrst krvavitev aktivnost faktorja IX ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v določenem obdobju. Naslednjo preglednico lahko uporabimo kot vodilo odmerjanja pri epizodah krvavitev in kirurških posegih:

Stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja IX (%) (i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure) /trajanje zdravljenja (dnevi)
<u>Krvavitve</u> Manjša ali zmerna hemartroza, krvavitev v mišico (razen mišice iliopsoas) ali krvavitev v ustni votlini	30 - 60	Enkratni odmerek bi moral zadoščati za večino krvavitev. Vzdrževalni odmerek po 24 – 72 urah, če obstajajo znaki nadaljnje krvavitve.
<u>Obsežnejša krvavitve</u> Smrtno nevarne krvavitve, krvavitev globoko v mišico, vključno z mišico iliopsoas	60 - 100	Ponovite vsakih 24 – 72 ur v prvem tednu, nato uvedite vzdrževalni odmerek tedensko, dokler krvavitev ne preneha in pride do celjenja.
<u>Manjši kirurški poseg</u> vključno z nezapletenim izdrtjem zoba	50 – 80 (pred- in pooperativna)	Enkratni odmerek lahko zadostuje za večino manjših operacij. Če je potrebno, se lahko po 24 – 72 urah uporabi vzdrževalni odmerek, dokler krvavitev ne preneha in pride do celjenja.
<u>Večji kirurški poseg</u>	60 - 100 (pred- in pooperativna)	Ponovite vsakih 24 – 72 ur v prvem tednu, nato uvedite vzdrževalni odmerek 1 - 2 krat na teden, dokler krvavitev ne preneha in pride do celjenja.

Profilaksa

Za dolgotrajno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo B so običajni odmerki 35 do 50 i.e./kg enkrat na teden.

Nekateri bolniki, ki so dobro pod nadzorom z enkrat tedensko shemo odmerjanja, se lahko zdravijo z odmerkom do 75 i.e./kg v intervalu na 10 ali 14 dni. Pri bolnikih, starejših od 18 let, lahko razmislimo o nadaljnjem podaljšanju intervala zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši razmiki med odmerki ali višji odmerki.

Po epizodah krvavitev med profilakso se morajo bolniki čimbolj držati svoje sheme profilakse z 2 odmerkoma zdravila IDELVION. Če se krvavitev uspešno zaustavi po aplikaciji zdravila IDELVION, naj bolnik kljub temu prejme naslednji odmerek v okviru profilaktične sheme. Odmerka naj bosta dana vsaj 24 ur narazen, vendar dlje, če se smatra primerno za bolnika.

Pediatrična populacija

Za dolgotrajno profilakso je priporočena shema odmerjanja 35 do 50 i.e./kg enkrat na teden (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Za mladostnike, stare 12 let in več, so priporočila za odmerjanje enaka kot za odrasle (glejte zgoraj).

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Rekonstituirano zdravilo je treba injicirati počasi intravensko s hitrostjo, udobno za bolnika do največ 5 ml/min.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dokazana alergijska reakcija na proteine hrčka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Možne so preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa po uporabi zdravila IDELVION. Zdravilo vsebuje sledove proteinov hrčka. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, moramo bolnikom svetovati, da nemudoma prenehajo z uporabo zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolnike moramo poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, ki vključujejo koprivnico, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, hipotenzijo ter anafilaksijo.

V primeru šoka je treba začeti s standardnimi medicinskimi postopki za šok.

Inhibitorji

Ob ponovnem zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo humani koagulacijski faktor IX, moramo bolnike spremljati za možnost pojava nevtralizirajočih protiteles (inhibitorjev) in določati njihovo koncentracijo s primernimi biološkimi testi, ki podajajo koncentracijo v enotah Bethesda (Bethesda Units, BU). Med nadomestnim zdravljenjem z zdravilom IDELVION pri zdravljenju hemofilije B so poročali o nastanku inhibitorjev proti faktorju IX.

Podatki iz literature navajajo povezavo med pojavnostjo inhibitorjev faktorja IX in alergijskimi reakcijami. Zato je treba bolnike, pri katerih se pojavi alergijska reakcija, pregledati za prisotnost inhibitorja. Zavedati se je treba, da imajo bolniki z inhibitorji faktorja IX povečano tveganje za anafilaksijo pri naslednji izpostavitvi faktorju IX.

Zaradi tveganja za nastanek alergijskih reakcij pri uporabi zdravil s faktorjem IX je treba začetno dajanje faktorja IX po presoji lečečega zdravnika izvajati pod zdravniškim nadzorom, kjer lahko zagotovimo ustrezno medicinsko oskrbo v primeru nastopa alergijskih reakcij.

Trombembolija

Zaradi potencialnega tveganja za nastanek trombotičnih zapletov je potrebno klinično opazovanje zgodnjih znakov trombotične in porabnostne koagulopatije z ustreznimi biološkimi testi, kadar dajemo to zdravilo bolnikom z jetrno boleznijo, bolnikom po operaciji, novorojenčkom ali bolnikom s tveganjem za nastanek trombotičnih zapletov ali DIK. V vsakem od teh primerov moramo pretehtati razmerje koristi in tveganja za nastanek zapletov pri zdravljenju z zdravilom IDELVION.

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestna terapija s faktorjem IX poveča srčno-žilno tveganje.

Zapleti, povezani z uporabo katetra

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati tveganja povezana z zapleti s CVK vključno z lokalnimi okužbami, bakteriemijo in trombozo na mestu katetrizacije.

Starostniki

Osebe, stare 65 let in več, niso bile vključene v klinične študije zdravila IDELVION. Ni znano, ali se odzivajo drugače kot mlajše osebe.

Indukcija imunske tolerance

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila IDELVION za indukcijo imunske tolerance nista bili dokazani.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje do 8,6 mg natrija na vialo, kar je enako 0,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojna delovanja zdravil humanega koagulacijskega faktorja IX (rDNA) z drugimi zdravili niso znana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije na živalih o vplivu na sposobnost razmnoževanja s faktorjem IX niso bile opravljene. Na podlagi redke pojavnosti hemofilije B pri ženskah, podatki o izkušnjah glede uporabe faktorja IX med nosečnostjo in dojenjem niso na voljo.

Zato se lahko faktor IX uporablja med nosečnostjo in dojenjem le, če je jasno indicirano.

O učinku faktorja IX na plodnost ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IDELVION nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V redkih primerih so opazili preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoči občutek in zbadanje na mestu infundiranja zdravila, mrzlico, pordelost, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, siljenje na bruhanje, nemirnost, tahikardijo, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje in piskanje v pljučih), ki so v nekaterih primerih napredovale do hude anafilaksije (vključno s šokom). V nekaterih primerih so te reakcije napredovale do hude anafilaksije in so nastopile v časovni povezavi s pojavom inhibitorjev faktorja IX (glejte tudi poglavje 4.4). Pri poskusu indukcije imunske tolerance pri bolnikih s hemofilijo B, ki so imeli inhibitorje faktorja IX in alergijske reakcije v anamnezi, so poročali o nefrotskem sindromu.

Razvoj protiteles proti proteinom hrčka s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami so opazili zelo redko.

Bolniki s hemofilijo B lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorje) proti faktorju IX. Če se pojavijo taki inhibitorji, se bo stanje pokazalo kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializirani center za hemofilijo. V klinični študiji, ki je ocenjevala predhodno nezdravljene bolnike, so poročali o enem primeru zvišanja titrov inhibitorjev. Po prihodu zdravila IDELVION na trg so pri predhodno zdravljenih bolnikih opazili razvoj inhibitorjev.

Pri uporabi zdravil faktorja IX obstaja tveganje za nastanek tromboemboličnih dogodkov, ki je večje pri pripravkih majhne čistote. Uporaba zdravil faktorja IX majhne čistote je bila povezana s primeri miokardnega infarkta, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze in pljučne embolije,

medtem ko je uporaba zdravil faktorja IX velike čistote le redko povezana s takšnimi neželenimi učinki.

Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica je pripravljena v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA (organski sistem in najustrenejši izraz). V preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali so bili ugotovljeni med uporabo v obdobju trženja.

Pogostnost je bila ocenjena z naslednjimi dogovorjenimi izrazi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

MedDRA glede na organske sisteme	Neželeni učinki	Pogostnost na bolnika
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Inhibicija faktorja IX /razvoj inhibitorjev	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
	ekcem	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

V klinični študiji s predhodno nezdravljenimi bolniki so poročali o enem primeru zvišanja titrov inhibitorjev (glejte poglavje 5.1). Zaradi majhnega števila podatkov ni podana nobena incidenca inhibitorjev.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#)

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja zdravila IDELVION.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor IX
Oznaka ATC: B02BD04.

Mehanizem delovanja

Faktor IX je glikoprotein z eno samo verigo s približno molekulsko maso 68.000 daltonov. Je od vitamina K odvisen koagulacijski faktor in se sintetizira v jetrih. Faktor IX se aktivira s faktorjem XIa v intrinzični koagulacijski poti in s kompleksom faktorja VII/tkivnega faktorja v ekstrinzični poti. Aktivirani faktor IX v kombinaciji z aktiviranim faktorjem VIII aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in nastane strdek. Hemofilija B je na spol vezana dedna motnja koagulacije krvi, ki se pojavi zaradi zmanjšane ravni faktorja IX in povzroči obilne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano bodisi ob poškodbah ali kirurški travmi. Nadomestno zdravljenje zviša plazemsko raven faktorja IX, kar omogoči začasno korekcijo pomanjkanja faktorja in korekcijo nagnjenosti h krvavitvi.

Omeniti je treba, da letna stopnja krvavitve (ABR - annualized bleeding rate) med posameznimi koncentraciji faktorja in med različnimi kliničnimi študijami ni primerljiva.

Albutrepenonakog alfa je rekombinantni koagulacijski faktor IX. Podaljšanje razpolovne dobe albutrepenonakoga alfa in večja sistemska izpostavljenost (glejte poglavje 5.2) sta dosežena s fuzijo z rekombinantnim albuminom. Albumin je naravni, inertni nosilec proteinov v plazmi z razpolovno dobo približno 20 dni.

Albutrepenonakog alfa ostaja v obtoku nespremenjen vse do aktivacije faktorja IX, pri čemer se albumin cepi in sprosti se aktivirani faktor IX (FIXa), ko je potreben za koagulacijo.

Splošna informacija o klinični učinkovitosti in varnosti

V študiji faze 1/2 so ovrednotili učinkovitost zdravljenja in preprečevanje krvavitev z rIX-FP pri 17 preiskovancih (starih 13 - 46 let): 13 preiskovancih, vključenih v krak s profilaktičnim zdravljenjem, ki so prejeli tedensko profilakso z zdravilom IDELVION približno 11 mesecev, in 4 preiskovancih v kraku študije, ki so prejeli zdravilo IDELVION po potrebi ob pojavu krvavitev. Vseh 85 epizod krvavitev je bilo uspešno zdravljenih z 1 ali 2 odmerkoma zdravila IDELVION.

Učinkovitost zdravila IDELVION je bila ovrednotena v odprtem, nenadzorovanem delu študije faze 2/3, v kateri je skupno 63 predhodno zdravljenih preiskovancev moškega spola, starih od 12 do 61 let, prejelo zdravilo IDELVION za profilakso enkrat na 7, 10 in/ali 14 dni in/ali za zdravljenje epizod krvavitev po potrebi. Vsi preiskovanci so imeli hudo (raven faktorja IX < 1 %) ali zmerno hudo (raven faktorja IX ≤ 2 %) hemofilijo B. Štirideset predhodno zdravljenih bolnikov je prejelo zdravilo IDELVION za profilakso.

Začetni odmerek pri preiskovancih, ki so prejeli profilaktično zdravljenje, je bil 35 - 50 i.e./kg enkrat na teden. Podskupina bolnikov je prešla na daljši interval (vsakih 10 ali 14 dni) odmerjanja s priporočenim odmerkom 75 i.e./kg in individualnimi prilagoditvami. 21 predhodno zdravljenih bolnikov je ostalo na podaljšani profilaksi s 14 - dnevnim intervalom za dodatno zdravljenje, ki je trajalo 98 do 575 (mediana 386) dni. Od teh preiskovancev se je 8 (38 %) preiskovancem pojavila vsaj ena krvavitev med profilakso s 14 - dnevnim intervalom, medtem ko niso imeli nobene krvavitve med profilakso s tedenskim intervalom. Mediana letne stopnje krvavitve (ABR – Annualised Bleeding Rate) je bila pri profilaksi s tedenskim intervalom z zdravilom IDELVION za vse krvavitve 0,0 (razpon 0 - 6) in pri profilaksi s 14 - dnevnim intervalom 1,08 (razpon 0 - 9,1).

Dolgoročno učinkovitost in varnost rutinskega profilaktičnega zdravljenja so potrdili v odprtem podaljšku študije, ki je trajal do 5 let. V tej študiji je skupno 59 predhodno zdravljenih preiskovancev ≥ 12 let (54 odraslih in 5 mladostnikov) prejelo zdravilo IDELVION za profilakso in/ali zdravljenje epizod krvavitev po potrebi. Bolniki, ki so prejeli profilaktično zdravljenje, so začeli ali nadaljevali z odmerkom 35-50 i.e./kg enkrat na teden. Podskupina bolnikov je prešla na daljši interval odmerjanja (vsakih 10, 14 ali 21 dni) s priporočenim odmerkom 75 i.e./kg (10 ali 14 dni) ali 100 i.e./kg (21 dni). Ob koncu študije je bilo 14 predhodno zdravljenih preiskovancev (24 %) na profilaksi s tedenskim intervalom, skupno 11 (19 %), 25 (42 %) oziroma 9 (15 %) predhodno zdravljenih preiskovancev pa je ostalo na podaljšani profilaksi z 10 -, 14 - oziroma 21 - dnevnimi intervali. Med študijo sta 2 predhodno zdravljeni preiskovanca (18 %) s profilakse z 21 - dnevnim intervalom prešla nazaj na pogostejše odmerjanje zaradi povečanja zapletov pri krvavitvah. Mediana letne stopnje krvavitve (ABR – Annualised

Bleeding Rate) je bila pri profilaksi s 7 -, 14 - in 21 - dnevnimi intervali z zdravilom IDELVION za vse krvavitve 1,3 (razpon 0 - 8), 0,9 (razpon 0 - 13) oziroma 0,3 (razpon 0 - 5).

Trenutno dostopni podatki podpirajo podaljšanje intervala zdravljenja pri nekaterih bolnikih, čeprav so potencialno povezani s povečanim tveganjem za krvavitve v primerjavi s shemo odmerjanja enkrat na teden.

Profilaksa in obvladovanje krvavitev pri predhodno zdravljenih bolnikih, mlajših od 12 let

Učinkovitost zdravila IDELVION je bila ocenjena v študiji faze 3, v kateri je skupno 27 predhodno zdravljenih preiskovancev moškega spola, starih od 1 do 10 let (mediana 6,0 let), pri čemer je bilo 12 bolnikov starih < 6 let, prejelo zdravilo IDELVION za profilakso in nadzor epizod krvavitev. Vseh 27 preiskovancev je prejelo zdravilo IDELVION za profilakso enkrat na teden v povprečju 13,1 meseca (9, 18 mesecev).

Od skupno 106 epizod krvavitev je bila večina (94; 88,7 %) zdravljena z enkratno injekcijo, 103; 97,2 % pa z 1 - 2 injekcijama. Hemostatska učinkovitost ob prenehanju krvavitve je bila ocenjena kot odlična ali dobra pri 96 % vseh zdravljenih epizod krvavitev.

Dolgoročno učinkovitost in varnost rutinskega profilaktičnega zdravljenja so potrdili v odprtem podaljšku študije, ki je trajal do 5 let. V tej študiji je skupno 24 predhodno zdravljenih preiskovancev < 12 let prejelo zdravilo IDELVION za profilakso in/ali zdravljenje epizod krvavitev po potrebi. Bolniki, ki so prejeli profilaktično zdravljenje, so nadaljevali z odmerkom 35-50 i.e./kg enkrat na teden. Podskupina bolnikov je prešla na daljši interval odmerjanja (vsakih 10 ali 14 dni) s priporočenim odmerkom 75 i.e./kg. Ob koncu študije je bilo 17 predhodno zdravljenih preiskovancev (71 %) na profilaksi s 7 - dnevnim intervalom, skupno 3 (12 %) oziroma 4 (17 %) predhodno zdravljenih preiskovancev pa je ostalo na podaljšani profilaksi z 10 - oziroma 14 - dnevnim intervalom. Med študijo so 4 predhodno zdravljeni preiskovanci (50 %) s profilakse s 14 - dnevnim intervalom prešli nazaj na pogostejše odmerjanje zaradi povečanja zapletov pri krvavitvah. Mediana letne stopnje krvavitve (ABR – Annualised Bleeding Rate) je bila pri profilaksi s 7 - oziroma 14 - dnevnim intervalom z zdravilom IDELVION za vse krvavitve 2,0 (razpon 0 - 14) oziroma 5,6 (razpon 0 - 8).

Perioperativna uporaba

Varnost in učinkovitost v perioperativnem okolju so ovrednotili v dveh osrednjih študijah faze III in v dolgoročni podaljšani študiji. Analiza učinkovitosti po protokolu vključuje 30 kirurških posegov pri 21 bolnikih, starih od 5 do 58 let, pri katerih so opravili večje ali manjše kirurške, zobozdravstvene ali druge kirurške invazivne posege. Odmerjanje je bilo individualno prilagojeno na podlagi farmakokinetičnega profila pri preiskovancu in kliničnega odziva na zdravljenje. Enkratni predoperativni bolus v razponu od 14 do 163 i.e./kg je bil uporabljen v 96,7 % (n = 29) kirurških posegov. Hemostatična učinkovitost je bila ocenjena kot odlična ali dobra v vseh ovrednotenih postopkih. V 14 - dnevnem pooperativnem obdobju so bolniki prejeli od 0 do 11 infuzij, skupni odmerki so bili v razponu od 0 do 444 i.e./kg.

Predhodno nezdravljeni bolniki (PUP)

Varnost in učinkovitost zdravila IDELVION sta bili ocenjeni v multicentrični odprti klinični študiji z 12 predhodno nezdravljenimi pediatričnimi bolniki (PUP) s hemofilijo B (≤ 2 % endogene aktivnosti FIX), od katerih jih je bilo 11 starih med 0 in 1 leto. Mediano število dni izpostavljenosti (ED) je bilo 50 (razpon od 22 do 146 ED), 8 PUP je doseglo ≥ 50 ED med obdobji na zahtevo, obdobji profilakse, kirurškega posega in farmakokinetike.

Vseh 12 PUP je prejelo rutinsko profilakso, 11 jih je bilo na 7-dnevnem režimu. Skupni mediani čas profilakse je bil 11,5 meseca (razpon: 3,1 do 32,3 meseca). Pri 9 PUP na 7-dnevnem režimu profilakse, ki so dosegli > 6 mesecev zdravljenja, je bila mediana letna stopnja krvavitve (ABR) 1,16 (razpon od 0 do 3,1). Pet od 9 PUP je imelo ABR 0. Mediani mesečni odmerek je bil 195,9 ie/kg (razpon od 171,8 do 215,6 ie/kg) za 7-dnevno profilakso (N = 9).

Pet subjektov je prejelo zdravljenje po potrebi v različnih obdobjih pred profilakso, pri čemer je bilo število ED od 1 do 4.

Od 37 krvavitev, opaženih pri 10 PUP v vseh študijskih obdobjih, jih je bilo 94 % uspešno nadzorovanih z 1 ali 2 infuzijama.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Farmakokinetika zdravila IDELVION je bila ovrednotena po intravenskem injiciranju enkratnega odmerka 25, 50 in 75 i.e./kg. Farmakokinetični parametri po enkratnem injiciranju 50 i.e./kg zdravila IDELVION (glejte preglednico spodaj) so temeljili na aktivnosti faktorja IX v plazmi, izmerjeni z enofaznim testom strjevanja. Povprečna aktivnost faktorja IX je bila po enkratnem odmerku 50 i.e./kg zdravila IDELVION na 7. in 14. dan 13,76 % oziroma 6,10 %. Ponovitve ocene farmakokinetike v obdobju do 30 tednov so pokazale stabilen farmakokinetičen profil, postopna povrnitev aktivnosti je bila ves čas konsistentna.

V kliničnih študijah obvladovanja krvavitev med prejemanjem profilaktičnega zdravljenja so bile ciljne najnižje koncentracije med 5 – 10 %. Simulacije farmakokinetike nakazujejo, da je čas za doseg 5 - odstotne plazemske aktivnosti faktorja IX po prejemu enkratne injekcije 50 i.e./kg zdravila IDELVION pri odraslih 12,5 dni.

Farmakokinetični parametri za preiskovance s hudo hemofilijo (mediana (min, maks)) po enkratni injekciji zdravila IDELVION pri odraslih

Farmakokinetični parametri	50 i.e./kg (N=22)
IR ^a (i.e./dl)/(i.e./kg)	1,18 (0,86, 1,86)
C _{max} ^a (i.e./dl)	62,7 (40,5, 87,0)
AUC _{0-inf} (h*i.e./dl)	6638 (2810, 9921)
t _{1/2} izločanja (h)	95,3 (51,5, 135,7)
CL (ml/h/kg)	0,875 (0,748, 1,294)

A = prilagojeno glede na izhodiščne vrednosti

IR = povrnitev aktivnosti; AUC = površina pod krivuljo aktivnosti faktorja IX v odvisnosti od časa;

CL = očistek, prilagojen na telesno maso; t_{1/2} izločanja = razpolovni čas izločanja

Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre zdravila IDELVION so ovrednotili pri mladostnikih (starih 12 do < 18 let) ter dojenčkih in otrocih (starih 1 do < 12 let) po intravenskem injiciranju enkratnega odmerka 50 i.e./kg. Farmakokinetični parametri (predstavljeni spodaj) so bili ocenjeni na podlagi profila aktivnosti faktorja IX v plazmi v odvisnosti od časa, izmerjenega z enofaznim koagulacijskim testom.

Primerjava farmakokinetičnih parametrov zdravila IDELVION pri otrocih (mediana (min, maks)) po enkratni injekciji zdravila IDELVION v odmerku 50 i.e./kg

Farmakokinetični parametri	1 do < 6 let (N = 12)	6 do < 12 let (N = 15)	12 do < 18 let (N = 5)
IR ^a (i.e./dl)/(i.e./kg)	0,968 (0,660, 1,280)	1,07 (0,70, 1,47)	1,11 (0,84, 1,61)
C _{max} ^a (i.e./dl)	48,2 (33,0, 64,0)	50,5 (34,9, 73,6)	55,3 (40,5, 80,3)
AUC _{0-inf} (h*i.e./dl)	4301 (2900, 8263)	4718 (3212, 7720)	4804 (2810, 9595)
t _{1/2} izločanja (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 = prilagojeno glede na izhodiščne vrednosti

IR = povrnitev aktivnosti; AUC = površina pod krivuljo aktivnosti faktorja IX v odvisnosti od časa;

CL = očistek, prilagojen na telesno maso; t_{1/2} izločanja = razpolovni čas izločanja

V kliničnih študijah obvladovanja krvavitve med prejetjem profilaktičnega zdravljenja so bile ciljne najnižje koncentracije med 5 - 10 %. Simulacije farmakokinetike nakazujejo, da je čas za doseg 5 - odstotne plazemske aktivnosti faktorja IX po prejemu enkratne injekcije zdravila IDELVION 50 i.e./kg 7 dni za starostno skupino 1 - < 6 let, 9 dni za starostno skupino 6 - < 12 let in 11 dni za starostno skupino 12 - < 18 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, trombogenosti in lokalnega prenašanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskave kancerogenosti, okvar plodnosti in toksičnih učinkov na razvoj ploda niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

natrijev citrat

polisorbat 80

manitol

saharoza

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Uporabljati se sme le priloženi set za injiciranje. Zaradi adsorpcije humanega koagulacijskega faktorja IX na notranjo površino nekaterih vrst opreme za injiciranje lahko zdravljenje ni učinkovito.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo dokazali za 8 ur pri temperaturi 2 - 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj po rekonstituciji, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

IDELVION 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (250 i.e.) v 6 - ml viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

2,5 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromo- ali klorobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

IDELVION 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (500 i.e.) v 6 - ml viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

2,5 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromo- ali klorobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

IDELVION 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (1000 i.e.) v 6 - ml viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

2,5 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromo- ali klorobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

IDELVION 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (2000 i.e.) v 10 - ml viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

5 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromo- ali klorobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

IDELVION 3500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (3500 i.e.) v 10 - ml viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

5 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (bromo- ali klorobutilna guma), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

Pakiranja

Eno pakiranje vsebuje:

IDELVION 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom

1 viala z 2,5 ml vode za injekcije

1 priprava za prenos s filtrom 20/20
Ena notranja škatla vsebuje:
1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

IDELVION 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom
1 viala z 2,5 ml vode za injekcije
1 priprava za prenos s filtrom 20/20
Ena notranja škatla vsebuje:
1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

IDELVION 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom
1 viala z 2,5 ml vode za injekcije
1 priprava za prenos s filtrom 20/20
Ena notranja škatla vsebuje:
1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

IDELVION 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom
1 viala s 5 ml vode za injekcije
1 priprava za prenos s filtrom 20/20
Ena notranja škatla vsebuje:
1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

IDELVION 3500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom
1 viala s 5 ml vode za injekcije
1 priprava za prenos s filtrom 20/20
Ena notranja škatla vsebuje:
1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

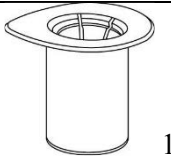
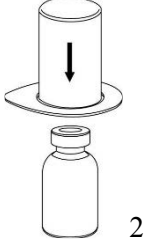
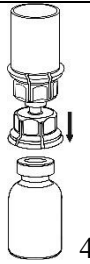
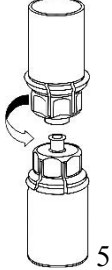
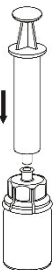
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna navodila

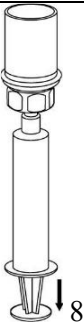
- Rekonstituirana raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna, rumena do brezbarvna. Po filtraciji/izsesanju (glejte spodaj) pred dajanjem preverite videz rekonstituiranega zdravila, da raztopina ne vsebuje delcev in da ni obarvana.
- Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.
- Rekonstitucijo in izsesanje izvajajte pod aseptičnimi pogoji.

Rekonstitucija

Vehikel segrejte na sobno temperaturo (do 25 °C). Prepričajte se, da sta zunanji zaščitni zaporki vial z zdravilom IDELVION in vial z vehiklom odstranjeni, zamaška pa obrisana z aseptično raztopino in osušena še pred odprtjem zavoja Mix2Vial.

 1	1. Odprite pripomoček Mix2Vial tako, da odlepите pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!
 2	2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z vehiklom.
 3	3. Previdno odstranite pretisni omot s seta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi seta Mix2Vial.
 4	4. Postavite vialo z zdravilom IDELVION na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo vehikla, na katero je pritrjen set Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom IDELVION.
 5	5. Z eno roko primite set Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala z zdravilom IDELVION, z drugo pa na strani vehikla in z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca previdno razstavite set na dva dela. Zavržite vialo vehikla skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.
 6	6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom IDELVION skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.
 7	7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom IDELVION v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo na »Luerjev zaklop« na setu Mix2Vial s privijanjem v smeri urinega kazalca. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom IDELVION.

Izsesanje in apliciranje

	8. Medtem ko pritiskate na bat injekcijske brizge, obrnite sistem na glavo in nato posesajte raztopino v brizgo, tako da počasi izvlečete bat.
	9. Ko je raztopina v injekcijski brizgi, trdno primite tulec injekcijske brizge (bat naj bo še vedno obrnjen navzdol) in snemite prozorni adapter seta Mix2Vial z injekcijske brizge z odvijanjem v nasprotni smeri urnega kazalca.

Paziti je treba, da kri ne vstopi v brizgo, napolnjeno z zdravilom, saj obstaja tveganje, da kri v brizgi koagulira in bi fibrinski strdek lahko aplicirali bolniku.

Rekonstituirane raztopine zdravila IDELVION ne smemo redčiti.

Rekonstituirano raztopino je treba injicirati počasi intravensko. Hitrost dajanja je treba določiti na podlagi bolnikovega počutja, in sicer do največ 5 ml/min.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. maj 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 04. Februar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN)
IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 250 i.e.****1. IME ZDRAVILA**

IDELVION 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

albutrepenonakog alfa 250 i.e. (100 i.e./ml po rekonstituciji)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: natrijev citrat, polisorbat 80, manitol, saharoza, HCl
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
1 viala s praškom: 250 i.e. albutrepenonakoga alfa
1 viala z 2,5 ml vode za injekcije
1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:
1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1095/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IDELVION 250 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA S PRAŠKOM 250 i.e.**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IDELVION 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. /

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA Z VEHIKLOM 2,5 ml**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA 500 i.e.

1. IME ZDRAVILA

IDELVION 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

albutrepenonakog alfa 500 i.e. (200 i.e./ml po rekonstituciji)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: natrijev citrat, polisorbat 80, manitol, saharoza, HCl

Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 500 i.e. albutrepenonakoga alfa

1 viala z 2,5 ml vode za injekcije

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1095/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IDELVION 500 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA S PRAŠKOM 500 i.e.**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IDELVION 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA Z VEHIKLOM 2,5 ml**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 1000 i.e.****1. IME ZDRAVILA**

IDELVION 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

albutrepenonakog alfa 1000 i.e. (400 i.e./ml po rekonstituciji)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: natrijev citrat, polisorbat 80, manitol, saharoza, HCl
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
1 viala s praškom: 1000 i.e. albutrepenonakoga alfa
1 viala z 2,5 ml vode za injekcije
1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:
1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1095/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IDELVION 1000 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM 1000 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IDELVION 1000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA Z VEHIKLOM 2,5 ml**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA 2000 i.e.

1. IME ZDRAVILA

IDELVION 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

albutrepenonakog alfa 2000 i.e. (400 i.e./ml po rekonstituciji)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: natrijev citrat, polisorbat 80, manitol, saharoza, HCl

Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 2000 i.e. albutrepenonakoga alfa

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1095/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IDELVION 2000 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA S PRAŠKOM 2000 i.e.**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IDELVION 2000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA Z VEHIKLOM 5 ml**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 3500 i.e.****1. IME ZDRAVILA**

IDELVION 3500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

albutrepenonakog alfa 3500 i.e. (700 i.e./ml po rekonstituciji)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: natrijev citrat, polisorbat 80, manitol, saharoza, HCl
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
1 viala s praškom: 3500 i.e. albutrepenonakoga alfa
1 viala s 5 ml vode za injekcije
1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:
1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1095/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IDELVION 3500 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM 3500 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IDELVION 3500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
albutrepenonakog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA Z VEHIKLOM 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ŠKATLA S SETOM ZA DAJANJE (NOTRANJA ŠKATLA)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Set za dajanje

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

CSL Behring

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

IDELVION 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
IDELVION 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
IDELVION 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
IDELVION 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
IDELVION 3500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

albutrepenonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IDELVION in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IDELVION
3. Kako uporabljati zdravilo IDELVION
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IDELVION
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IDELVION in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo IDELVION?

Zdravilo IDELVION je zdravilo za zdravljenje hemofilije, ki nadomešča naravni krvni faktor IX za strjevanje (koagulacijo) krvi. Učinkovina v zdravilu IDELVION je albutrepenonakog alfa (rekombinantni fuzijski protein, sestavljen iz koagulacijskega faktorja IX, povezanega z albuminom (rIX-FP)).

Faktor IX je vključen v proces strjevanja krvi. Bolniki s hemofilijo B imajo pomanjkanje tega faktorja kar pomeni, da se njihova kri ne strjuje tako hitro kot bi se morala in je zato povečana verjetnost za krvavitve. Zdravilo IDELVION deluje tako, da nadomesti faktor IX pri bolnikih s hemofilijo B in omogoči strjevanje njihove krvi.

Za kaj uporabljamo zdravilo IDELVION?

Zdravilo IDELVION se uporablja za preprečevanje ali zaustavljanje krvavitve, ki jo povzroča pomanjkanje faktorja IX pri bolnikih vseh starostnih skupin s hemofilijo B (imenovano tudi kongenitalno pomanjkanje faktorja IX ali Christmasova bolezen).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IDELVION

Ne uporabljajte zdravila IDELVION

- če ste alergični na učinkovino (albutrepenonakog alfa) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na proteine hrčka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Močno se priporoča, da vsakič, ko prejmete odmerek zdravila IDELVION, zabeležite ime in številko serije zdravila, da se s tem vzdržuje evidenca zdravil in serij, ki ste jih uporabili.

Pred začetkom uporabe zdravila IDELVION se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Možne so alergijske (preobčutljivostne) reakcije. Zdravilo vsebuje sledi proteinov hrčka (glejte tudi podpoglavje "Ne uporabljajte zdravila IDELVION"). **Če se pojavijo simptomi alergijske reakcije, nemudoma prenehajte z uporabo zdravila in pokličite svojega zdravnika ali bolnišnico, v kateri vas vodijo. Vaš zdravnik vas bo poučil o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij.** Ti vključujejo koprivnico, kožne izpuščaje po vsem telesu, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, nizek krvni tlak (hipotenzija) ter anafilaksijo (resno alergijsko reakcijo, ki povzroči hude težave z dihanjem ali omotico).
- Zaradi tveganja pojava alergijskih reakcij, povezanih s faktorjem IX, mora začetno dajanje zdravila IDELVION potekati pod zdravniškim nadzorom, kjer je mogoče zagotoviti ustrezno zdravstveno oskrbo alergijskih reakcij.
- Nastanek **inhibitorjev** (nevtralizirajočih protiteles) je znan zaplet o katerem so poročali med zdravljenjem z zdravilom IDELVION. Inhibitorji ustavijo ustrezno delovanje zdravljenja. Če vaša krvavitev z zdravilom IDELVION ni pod nadzorom, nemudoma obvestite zdravnika. Potreben bo reden nadzor glede nastanka inhibitorjev.
- Če imate obolenje jeter ali srca ali ste nedavno imeli večji kirurški poseg, obvestite svojega zdravnika, saj obstaja povečano tveganje za zaplete pri strjevanju krvi.
- Če je za injiciranje zdravila IDELVION potreben centralni venski kateter (CVK), mora zdravnik upoštevati možnost zapletov, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.

Druga zdravila in zdravilo IDELVION

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo IDELVION uporabljamo med nosečnostjo in dojenjem le, če je nujno potrebno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo IDELVION nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo IDELVION vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje do 8,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na eno vialo. To je enako 0,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo IDELVION

Vaše zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem krvnih motenj strjevanja. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik bo izračunal odmerek zdravila IDELVION, ki ga potrebujete. Količina zdravila IDELVION, ki ga morate vzeti in trajanje zdravljenja sta odvisna od:

- resnosti vaše bolezni,
- mesta in obsega krvavitve,
- vašega kliničnega stanja in odziva,
- vaše telesne mase.

Zdravilo IDELVION se daje z injekcijo v veno (intravensko, i.v.) po tem, ko zdravnik ali medicinska sestra pripravi raztopino iz praška in vehikla. Le po ustreznem usposabljanju si lahko zdravilo IDELVION intravensko injicirate sami ali vam ga injicira druga oseba.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila IDELVION, kot bi smeli

Če ste injicirali večji odmerek zdravila IDELVION, kot ga je priporočil zdravnik, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo IDELVION

Ne prenehajte uporabljati zdravilo IDELVION brez posvetovanja z zdravnikom.

Priprava (rekonstitucija) in uporaba

Splošna navodila

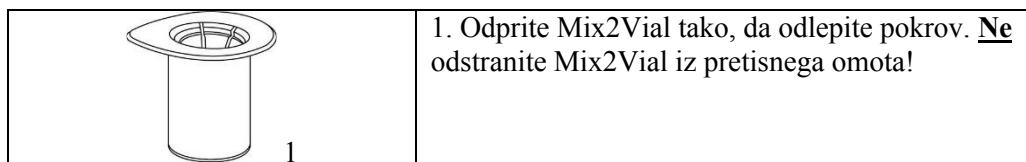
- Prašek je treba zmešati z vehiklom (tekočino) in raztopino posesati iz vial na način, da zdravilo ostane sterilno (brez prisotnosti mikrobov). Vaš zdravnik vam bo pokazal, kako pripravite raztopino in kako jo pravilno posesate iz vial.
- Zdravila IDELVION ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli, razen s tistimi, ki so navedeni v poglavju 6.
- Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna, rumena do brezbarvna, kar pomeni, da se lahko svetlika, če jo pogledate proti svetlobi, ne sme pa vsebovati vidnih delcev. Po filtraciji ali izsesanju (glejte spodaj) je treba raztopino pred dajanjem vizualno preveriti. Motnih raztopin ali raztopin, ki vsebujejo kosmiče ali delce, ne uporabite.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi in navodili zdravnika.

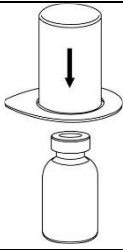
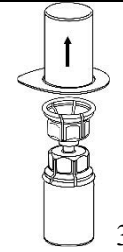
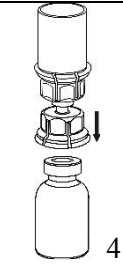
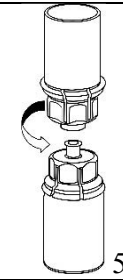
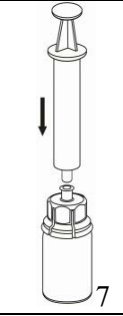
Priprava (rekonstitucija)

Brez da bi odprli viali, segrejte prašek IDELVION in tekočino na sobno ali telesno temperaturo. To lahko storite tako, da viali pustite na sobni temperaturi približno eno uro ali ju nekaj minut držite v rokah.

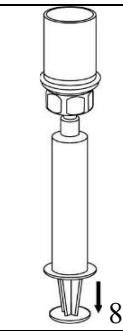
NE izpostavljajte vial neposredni vročini. Vial ne smete segrevati na temperaturo, ki je višja od telesne (37 °C).

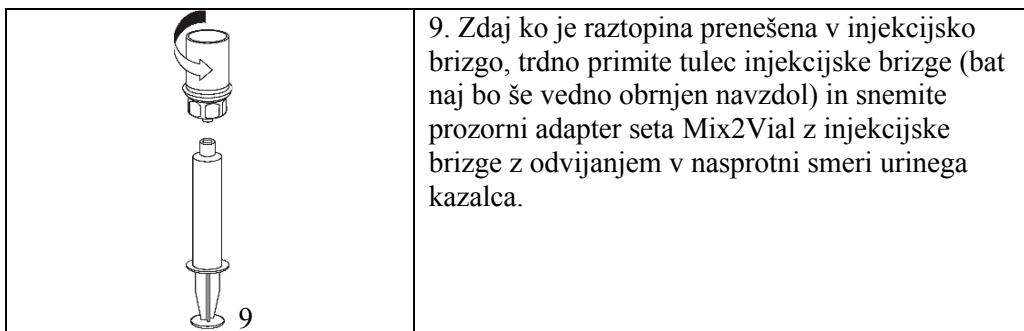
Previdno odstranite zaščitni zaporki z vial in očistite izpostavljena gumijasta zamaška z alkoholno blazinico. Pustite, da se viali posušita, preden odprete zavoje Mix2Vial (ki vsebuje pripravo s filtrom za prenos raztopine), nato sledite spodnjim navodilom.



	2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vialo z vehiklom.
	3. Previdno odstranite pretisni omot s seta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi kompleta Mix2Vial.
	4. Postavite vialo Z zdravilom IDELVION na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo z vehiklom, na katero je pritrjen set Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vialo z zdravilom IDELVION. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom IDELVION.
	5. Z eno roko primite set Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala s praškom. Z drugo roko primite na strani vehikla in z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca previdno razstavite set na dva dela. Zavrzite vialo z vehiklom skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.
	6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom IDELVION skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.
	7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom IDELVION v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo s privijanjem v smeri urinega kazalca na »Luerjev zaklop« na setu Mix2Vial. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom IDELVION.

Izsesanje in uporaba

	8. Medtem ko pritiskate na bat injekcijske brizge, obrnite sistem na glavo in nato posesajte raztopino v brizgo, tako da počasi izvlečete bat.
---	---



Uporabite komplet za punkcijo vene, ki je priložen v pakiranju zdravila, vstavite iglo v veno. Pustite, da kri teče nazaj do konca cevke. Pritrdite injekcijsko brizgo na navojni, zaporni del kompleta za punkcijo vene. **Pripravljeno raztopino injicirajte počasi (tako, da vam je udobno, in sicer do največ 5 ml/min) v veno** po navodilih, ki vam jih je dal zdravnik. Poskrbite, da v brizgo, napolnjeno z zdravilom, ne vstopi kri.

Opazujte se za primer pojava takojšnjih neželenih učinkov. Če se pojavijo neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani z dajanjem zdravila IDELVION, je treba injiciranje ustaviti (glejte tudi poglavji 2 in 4).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prosimo, da nemudoma obvestite zdravnika:

- če opazite simptome alergijskih reakcij (glejte spodaj),
- če opazite, da zdravilo ne deluje več pravilno.

Pri uporabi zdravil s faktorjem IX so se pojavili naslednji neželeni učinki:

- možne so alergijske preobčutljivostne reakcije (pogosto) in lahko vključujejo naslednje simptome: koprivnica, kožni izpuščaji (generalizirana urtikarija), stiskanje v prsih, sopenje, nizek krvni tlak (hipotenzija) in anafilaksija (resna reakcija, ki povzroča hude težave z dihanjem ali omotičnost). Če se to zgodi, nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom.
- Inhibitorji: zdravilo preneha delovati pravilno (vztrajna krvavitev). Lahko razvijete inhibitorje (nevtralizirajoča protitelesa) proti faktorju IX (pogostnost ni znana) in v tem primeru faktor IX ne bo več deloval pravilno. Če se to zgodi, nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom.

Pri uporabi zdravila IDELVION so bili naslednji neželeni učinki **pogosto** opaženi (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- reakcije na mestu injiciranja,
- omotica,
- izpuščaji.

Naslednji neželeni učinki so se pojavili **občasno** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

-
- ekcem.

• Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Pričakuje se, da bodo neželeni učinki pri otrocih enaki kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila IDELVION

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Pripravljeno zdravilo je najbolje uporabiti takoj.
- Če zdravila ne damo takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo IDELVION

Učinkovina je:

250 i.e. na vialo; po pripravi z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 100 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

500 i.e. na vialo; po pripravi z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 200 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

1000 i.e. na vialo; po pripravi z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 400 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

2000 i.e. na vialo; po pripravi s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 400 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

3500 i.e. na vialo; po pripravi s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 700 i.e./ml albutrepenonakoga alfa.

Druge sestavine zdravila so:

Natrijev citrat, polisorbit 80, manitol, saharoza in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

Glejte zadnji odstavek poglavja 2.

Vehikel: voda za injekcije

Izgled zdravila IDELVION in vsebina pakiranja

Zdravilo IDELVION je v obliki blede rumenega do belega praška in je pakiran skupaj z vodo za injekcije kot vehikel.

Pripravljena raztopina mora biti bistra do rahlo svetlikajoča, rumena do brezbarvna t.j. lahko se svetlika, če jo držite proti svetlobi, vendar v njej ne sme biti vidnih delcev.

Pakiranja

Ena škatla z 250, 500 ali 1000 i.e. vsebuje:

1 vialo s praškom

1 vialo z 2,5 ml vode za injekcije

1 pripravo za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijsko brizgo (5 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

Ena škatla z 2000 ali 3500 i.e. vsebuje:

1 vialo s praškom
1 vialo s 5 ml vode za injekcije
1 pripravo za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijsko brizgo (10 ml) za enkratno uporabo
1 komplet za punkcijo vene
2 alkoholni blazinici
1 nesterilen obliž

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja IX je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni standard WHO za zdravila faktorja IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi je izražena bodisi kot odstotek (glede na normalno humano plazmo) bodisi v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor IX v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja IX ustreza količini faktorja IX v enem ml normalne humane plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja IX temelji na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja IX na kg telesne mase zviša aktivnost plazemskega faktorja IX za približno 1,3 i.e./dl (1,3 % normalne aktivnosti) pri bolnikih ≥ 12 let in za 1,0 i.e./dl (1,0 % normalne aktivnosti) pri bolnikih < 12 let. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja IX (% normalne vrednosti ali i.e./dl) x {obratna vrednost ugotovljene povrnitve aktivnosti (i.e./kg na i.e./dl)}

Pričakovani dvig faktorja IX (i.e./dl ali % normalne vrednosti) = odmerek (i.e.) x povrnitev aktivnosti (i.e./dl na i.e./kg)/telesno maso (kg)

Uporabljena količina zdravila in pogostnost uporabe naj bosta vedno usmerjena v klinično učinkovitost pri vsakem posameznem bolniku.

Bolniki, stari < 12 let

Za postopno povrnitev aktivnosti 1 i.e./dl na 1 i.e./kg se odmerek izračuna kot sledi:

Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja IX (i.e./dl) x 1 dl/kg

Primer

1. Najvišja raven, ki je 50 % normalne vrednosti, je potrebna pri bolniku s telesno maso 20 kg in hudo hemofilijo B. Ustrezen odmerek bi bil $20 \text{ kg} \times 50 \text{ i.e./dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ i.e.}$
2. Za odmerek 1000 i.e. zdravila IDELVION, uporabljen pri bolniku s telesno maso 25 kg, se pričakuje, da po injiciranju povzroči najvišje zvišanje ravni faktorja IX za $1000 \text{ i.e./25 kg} \times 1,0 \text{ (i.e./dl na i.e./kg)} = 40 \text{ i.e./dl}$ (40 % normalne vrednosti).

Bolniki, stari ≥ 12 let

Za postopno povrnitev aktivnosti 1,3 i.e./dl na 1 i.e./kg, se odmerek izračuna kot sledi:

Potrebni odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja IX (i.e./dl) x 0,77 dl/kg

Primer

3. Najvišja raven, ki je 50 % normalne vrednosti, je potrebna pri bolniku s telesno maso 80 kg in hudo hemofilijo B. Ustrezen odmerek bi bil $80 \text{ kg} \times 50 \text{ i.e./dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ i.e.}$
4. Za odmerek 2000 i.e. zdravila IDELVION, uporabljen pri bolniku s telesno maso 80 kg, se pričakuje, da po injiciranju povzroči najvišje zvišanje ravni faktorja IX za $2000 \text{ i.e.} \times 1,3 \text{ (i.e./dl na i.e./kg)/80 kg} = 32,5 \text{ i.e./dl}$ (32,5 % normalne vrednosti).

V primeru spodaj navedenih vrst krvavitev aktivnost faktorja IX ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v določenem obdobju. Naslednjo preglednico lahko uporabimo kot vodilo odmerjanja pri epizodah krvavitev in kirurških posegih:

Stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja IX (%) (i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure) /trajanje zdravljenja (dnevi)
<u>Krvavitve</u> Manjša ali zmerna hemartroza, krvavitev v mišico (razen mišice iliopsoas) ali krvavitev v ustni votlini	30 - 60	Enkratni odmerek bi moral zadoščati za večino krvavitev. Vzdrževalni odmerek po 24 – 72 urah, če obstajajo znaki nadaljnje krvavitve.
<u>Obsežnejša krvavitve</u> Smrtno nevarne krvavitve, krvavitev globoko v mišico, vključno z mišico iliopsoas	60 - 100	Ponovite vsakih 24 – 72 ur v prvem tednu, nato uvedite vzdrževalni odmerek tedensko, dokler krvavitev ne preneha in pride do celjenja.
<u>Manjši kirurški poseg</u> vključno z nezapletenim izdrtjem zoba	50 – 80 (pred- in pooperativna)	Enkratni odmerek lahko zadostuje za večino manjših operacij. Če je potrebno, se lahko po 24 – 72 urah uporabi vzdrževalni odmerek, dokler krvavitev ne preneha in pride do celjenja.
<u>Večji kirurški poseg</u>	60 - 100 (pred- in pooperativna)	Ponovite vsakih 24 – 72 ur v prvem tednu, nato uvedite vzdrževalni odmerek 1 - 2 krat na teden, dokler krvavitev ne preneha in pride do celjenja.

Profilaksa

Za dolgotrajno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo B so običajni odmerki 35 do 50 i.e./kg enkrat na teden.

Nekateri bolniki, ki so dobro pod nadzorom z enkrat tedensko shemo odmerjanja, se lahko zdravijo z odmerkom do 75 i.e./kg v intervalu na 10 ali 14 dni. Pri bolnikih, starejših od 18 let, lahko razmislimo o nadaljnjem podaljšanju intervala zdravljenja.

V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši razmiki med odmerki ali višji odmerki.

Po epizodah krvavitev med profilakso se morajo bolniki čimbolj držati svoje sheme profilakse z 2 odmerkoma zdravila IDELVION. Če se krvavitev uspešno zaustavi po aplikaciji zdravila IDELVION, naj bolnik kljub temu prejme naslednji odmerek v okviru profilaktične sheme. Odmerka naj bosta dana vsaj 24 ur narazen, vendar dlje, če se smatra primerno za bolnika.

Pediatrična populacija

Za dolgotrajno profilakso je priporočena shema odmerjanja 35 do 50 i.e./kg enkrat na teden. Za mladostnike, stare 12 let in več, se priporočajo enaki odmerki kot za odrasle (glejte zgoraj).

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Inhibitorji

Ob ponovnem zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo humani koagulacijski faktor IX, moramo bolnike spremljati za možnost pojava nevtralizirajočih protiteles (inhibitorjev) in določati njihovo

koncentracijo s primernimi biološkimi testi, ki podajajo koncentracijo v enotah Bethesda (Bethesda Units, BU).

Podatki iz literature navajajo povezavo med pojavnostjo inhibitorjev faktorja IX in alergijskimi reakcijami. Zato je treba bolnike, pri katerih se pojavi alergijska reakcija, pregledati za prisotnost inhibitorja. Zavedati se je treba, da imajo bolniki z inhibitorji faktorja IX povečano tveganje za anafilaksijo pri naslednji izpostavitvi faktorju IX.

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja IX, kot vodilo za določanje odmerka in pogostnosti ponavljajočih se infuzij. Posamezni bolniki se lahko med seboj razlikujejo pri svojem odzivu na faktor IX, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in različnimi ravnmi povrnitve aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso. Zlasti pri velikih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja IX v plazmi).

Pri določanju aktivnosti faktorja IX v krvi bolnikov z in vitro enostopenjskim testom strjevanja na osnovi aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), lahko na aktivnost faktorja IX v plazmi pomembno vplivata tako vrsta reagenta za aPTČ kot tudi referenčni standard, ki se uporablja v testu. Merjenje z enofaznim koagulacijskim testom, ki uporablja reagent za aPTČ (aktivirani parcialni tromboplastinski čas) na podlagi kaolina ali reagent Actin FS, bo najverjetneje povzročilo prenizko oceno koagulacijske aktivnosti. To je zlasti pomembno pri menjavi laboratorija in/ali reagentov, ki se uporabljajo v testu.