CSL Behring

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

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

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

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

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Durchstechflasche mit 250 I.E., 500 I.E. oder 1000 I.E. enthält 4,3 mg Natrium.
Jede Durchstechflasche mit 2000 I.E. oder 3500 I.E. enthält 8,6 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4)

Jede Durchstechflasche mit 250 I.E. enthält 0,15 mg Polysorbat 80, jede Durchstechflasche mit 500 I.E. enthält 0,3 mg Polysorbat 80 und jede Durchstechflasche mit 1000 I.E. enthält 0,6 mg Polysorbat 80. Jede Durchstechflasche mit 2000 I.E. oder 3500 I.E. enthält 1,2 mg Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

pH: 6,6 – 7,2

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

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

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

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich stets

nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Patienten < 12 Jahre
Für eine zunehmende Recovery von 1 I.E./dl pro 1 I.E./kg, wird die Dosis folgendermaßen berechnet:
Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor IX-Anstieg (I.E./dl) × 1 dl/kg

Beispiel

1. Erforderlich ist ein Höchstwert von 50 % des Normalwertes bei einem 20 kg Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die entsprechende Dosis wäre 20 kg × 50 I.E./dl × 1 dl/kg = 1 000 I.E.
2. Erwartet wird, dass aus einer IDELVION Dosis von 1 000 I.E., verabreicht an einen 25 kg Patienten, ein Höchstanstieg nach der Injektion von Faktor IX von 1 000 I.E./25 kg × 1,0 (I.E./dl pro I.E./kg) = 40 I.E./dl (40 % des Normalwertes) resultiert.

Patienten ≥ 12 Jahre
Für eine zunehmende Recovery von 1,3 I.E./dl pro 1 I.E./kg, wird die Dosis folgendermaßen berechnet:
Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor IX-Anstieg (I.E./dl) × 0,77 dl/kg

Beispiel

3. Erforderlich ist ein Höchstwert von 50 % des Normalwertes bei einem 80 kg Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die entsprechende Dosis wäre 80 kg × 50 I.E./dl × 0,77 dl/kg = 3 080 I.E.
4. Erwartet wird, dass aus einer IDELVION Dosis von 2 000 I.E., verabreicht an einen 80 kg Patienten, ein Höchstanstieg nach der Injektion von Faktor IX von 2 000 I.E. × 1,3 (I.E./dl pro I.E./kg)/80 kg = 32,5 I.E./dl (32,5 % des Normalwertes) resultiert.

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

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

Prophylaxe
Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich.
Manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Bei Patienten > 18 Jahren kann eine weitere Verlängerung des Behandlungsintervalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

Art der Anwendung
Zur intravenösen Anwendung.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannte allergische Reaktion auf Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Polysorbat 80
Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche mit 250 I.E., 0,3 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche mit 500 I.E., 0,6 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche mit 1000 I.E. sowie 1,2 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche mit 2000 I.E. und 3500 I.E. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor IX durchgeführt. Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit.
Daher sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Wenn solche Hemmkörper auftreten, kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.
In einer klinischen Studie mit zuvor unbehandelten Patienten wurde über einen Fall mit hochtitrigem Inhibitor berichtet. Nach Markteinführung von IDELVION wurde bei zuvor behandelten Patienten eine Inhibitorentwicklung beobachtet.

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

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

Die Häufigkeiten wurden gemäß der nachfolgenden Konventionen bewertet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 und < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 und < 1/100); selten (≥ 1/10 000 und < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
In der klinischen Studie mit zuvor unbehandelten Patienten wurde über einen Fall mit hohem Inhibitortiter berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund der begrenzten Datenbasis wird keine Inhibitor-Inzidenz angegeben.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	FIX Inhibition/Inhibitorentwicklung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindel	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nesselsucht	Häufig
	Ekzem	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Häufig

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit IDELVION berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von etwa 68 000 Dalton. Es ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor und wird in der Leber synthetisiert. Faktor IX wird durch Faktor XIa im intrinsischen Gerinnungsweg und durch den Faktor VII / Gewebefaktor-Komplex im extrinsischen Weg aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert in Kombination mit aktiviertem Faktor VIII Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel wird gebildet. Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische Erbkrankheit der Blutgerinnung aufgrund eines erniedrigtem Faktor-IX-Spiegels und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines unfallbedingten oder chirurgischen Traumas. Durch die Ersatztherapie werden die Plasmaspiegel von Faktor IX erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und eine Korrektur der Blutungstendenzen ermöglicht werden.

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

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

Allgemeine Informationen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

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

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

Prophylaxe und Kontrolle von Blutungen bei PTPs unter 12 Jahren

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

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

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

Perioperative Versorgung

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

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

PK Parameter	50 I.E./kg (N = 22)
IR[a] (I.E./dl)/(I.E./kg)	1,18 (0,86; 1,86)
C_{max}[a] (I.E./dl)	62,7 (40,5; 87,0)
AUC_{0-inf} (h*I.E./dl)	6 638 (2 810; 9 921)
Elimination $t_{1/2}$ (h)	95,3 (51,5; 135,7)
CL (ml/h/kg)	0,875 (0,748; 1,294)

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

Zuvor unbehandelte Patienten (PUP)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von IDELVION wurde in einer multizentrischen offenen klinischen Studie mit 12 zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten (PUPs) mit Hämophilie B (≤ 2 % endogene FIX-Aktivität) untersucht, von denen 11 im Alter von 0 bis 1 Jahr waren. Die mediane Anzahl der Expositionstage (ED) betrug 50 (Bereich 22 bis 146 ED), und 8 PUPs erreichten ≥ 50 EDs während der On-Demand-, Prophylaxe-, chirurgischen und PK-Perioden.
Alle 12 PUPs erhielten eine Routineprophylaxe, wobei 11 das 7-Tage-Schema erhielten. Die mediane Gesamtdauer der Prophylaxe betrug 11,5 Monate (Bereich: 3,1 bis 32,3 Monate). Bei den 9 PUPs, die eine 7-tägige Prophylaxe erhielten und länger als 6 Monate behandelt wurden, lag die mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) bei 1,16 (Bereich 0 bis 3,1). Fünf der 9 PUPs hatten eine ABR von 0. Die mediane monatliche Dosis betrug 195,9 IE/kg (Bereich 171,8 bis 215,6 IE/kg) für das 7-Tage-Prophylaxeschema (N = 9).
Fünf Propanden erhielten vor der Prophylaxe eine On-Demand-Bedandlung über unterschiedliche Zeiträume, wobei die Anzahl der EDs zwischen 1 und 4 lag.
Von den 37 Blutungsereignissen, die bei 10 PUPs über alle Studienzeiträume hinweg beobachtet wurden, konnten 94 % mit 1 oder 2 Infusionen erfolgreich kontrolliert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene
Die Pharmakokinetik (PK) von IDELVION wurden nach einer intravenösen Injektion einer Einzeldosis von 25, 50 und 75 I.E./kg erhoben. Die PK Parameter nach einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg IDELVION (siehe obenstehende Tabelle) basieren auf einer Plasmafaktor IX-Aktivität die mit einem einstufigen Gerinnungstest gemessen wurde. Der Mittelwert der Faktor IX-Aktivität an Tag 7 und Tag 14 war 13,76 % beziehungsweise 6,10 % nach einer Einzeldosis von 50 I.E./kg IDELVION. Wiederholte PK Messungen für bis zu 30 Wochen zeigten ein stabiles pharmakokinetisches Profil und eine gleichbleibende inkrementelle Recovery über den gesamten Zeitraum.
In klinischen Studien wurde während der Prophylaxe eine Blutungskontrolle mit Talspiegeln von 5 – 10 % angestrebt. PK Simulationen zeigen, dass die Zeit bis zum Erreichen von 5 % der Plasma FIX-Aktivität nach einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg IDELVION für Erwachsene bei 12,5 Tagen liegt.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Mannitol
Saccharose
Salzsäure (zur pH Einstellung)

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

IDELVION 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (250 I.E) in einer 6 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).
2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

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

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

PK Parameter	1 bis < 6 Jahre (N = 12)	6 bis < 12 Jahre (N = 15)	12 bis < 18 Jahre (N = 5)
IR[a] (I.E./dl)/(I.E./kg)	0,968 (0,660; 1,280)	1,07 (0,70; 1,47)	1,11 (0,84; 1,61)
C_{max}[a] (I.E./dl)	48,2 (33,0; 64,0)	50,5 (34,9; 73,6)	55,3 (40,5; 80,3)
AUC_{0-inf} (h*I.E./dl)	4 301 (2 900; 8 263)	4 718 (3 212; 7 720)	4 804 (2 810; 9 595)
Elimination $t_{1/2}$ (h)	86,2 (72,6; 105,8)	89,3 (62,1; 123,0)	88,8 (51,5; 130,0)
CL (ml/h/kg)	1,16 (0,61; 1,72)	1,06 (0,65; 1,56)	1,04 (0,52; 1,67)

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

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

IDELVION 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (1000 I.E) in einer 6 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).
2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

IDELVION 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (2000 I.E) in einer 10 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).
5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

IDELVION 3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (3500 I.E) in einer 10 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).
5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Bromo- oder Chlorobutyl Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

Packungsgrößen
Jede Packung enthält:

IDELVION 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

IDELVION 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

IDELVION 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

IDELVION 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

IDELVION 3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

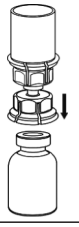
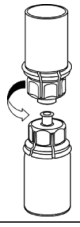
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

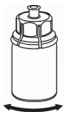
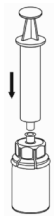
Zubereitung
Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur (unter 25 °C). Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der IDELVION- und Lösungsmittelflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

Siehe Tabelle unten.

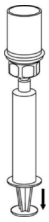
1		1. Entfernen Sie das Deckpapier vom Mix2Vial. Das Mix2Vial **nicht** aus dem Blister entnehmen!
2		2. Die **Lösungsmittelflasche** auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die **blaue** Seite des Adapters voran **senkrecht** nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstechen.
3		3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn **senkrecht** nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.
4		4. Die IDELVION-Flasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der **transparenten** Seite **senkrecht** nach unten in den Stopfen der IDELVION-Flasche einstechen. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die IDELVION-Flasche über.
5		5. Mit der einen Hand die IDELVION-Seite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

6		6. Die IDELVION-Flasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
7		7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die IDELVION-Flasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die IDELVION-Flasche injizieren.

Aufziehen der Lösung und Anwendung

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

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

Die rekonstituierte IDELVION Lösung darf nicht verdünnt werden.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung:
04. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt